

FACULTÉ DE PHARMACIE

---

Université de Nancy

1935-1936

N°

# Les Sulfocyanates en Toxicologie

---

## THÈSE

POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ  
(MENTION PHARMACIE)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE LE 23 JUIN 1936

PAR

### JEAN DROUIN

PHARMACIEN

Né le 18 Octobre 1911, à Chaumont (Haute-Marne)

---

**EXAMINATEURS DE LA THÈSE :**

M. PASTUREAU, DOYEN, *Président.*

M. DOURIS, Professeur, *Juge.*

M. CORDEBARD, Chargé de Cours, *Juge.*

CHAUMONT

IMPRIMERIE ANDRIOT FRÈRES

---

1936



Les Sulfocyanates

en

Toxicologie



FACULTÉ DE PHARMACIE

---

Université de Nancy

1935-1936

N°

# Les Sulfocyanates en Toxicologie

---

## THÈSE

POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

(MENTION PHARMACIE)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE LE 23 JUIN 1936

PAR

**JEAN DROUIN**

PHARMACIEN

Né le 18 Octobre 1911, à Chaumont (Haute-Marne)

---

**EXAMINATEURS DE LA THÈSE :**

M. PASTUREAU, Doyen, *Président.*

M. DOURIS, Professeur, *Juge.*

M. CORDEBARD, Chargé de Cours, *Juge.*

CHAUMONT

IMPRIMERIE ANDRIOT FRÈRES

---

1936



# UNIVERSITÉ DE NANCY - FACULTÉ DE PHARMACIE

## PERSONNEL ENSEIGNANT

### *Doyen :*

M. PASTUREAU, O \*, I , \*

### *Assesseur :*

M. LASSEUR, \*, , .

### *Professeurs :*

MM.

|                       |                      |
|-----------------------|----------------------|
| DOURIS, I , , *       | Toxicologie.         |
| PASTUREAU, O *, I , * | Pharmacie chimique.  |
| SEYOT, *, , I , , *   | Histoire naturelle.  |
| LASSEUR, *, I , ,     | Microbiologie.       |
| N .....               | Matière médicale.    |
| N .....               | Chimie organique.    |
| N .....               | Pharmacie galénique. |

### *Agrégé libre :*

M. GIRARDET, \*, I .....

Chimie et Toxicologie.

### *Chargés de cours magistral :*

M. MEUNIER..... Pharmacie galénique.  
Mlle M.-T. FRANÇOIS..... Matière médicale.

### *Chargés de cours :*

MM.

|                      |                   |
|----------------------|-------------------|
| VERNIER, I .....     | Zoologie.         |
| CORDEBARD, , I ..... | Analyse chimique. |
| DONZELOT .....       | Physique.         |
| MARCHAL .....        | Hydrologie.       |

### *Chefs de travaux :*

MM.

|                               |                                   |
|-------------------------------|-----------------------------------|
| VERNIER, I .....              | Microbiologie et Parasitologie.   |
| CORDEBARD, , I .....          | Chimie et Analyse chimique.       |
| STEIMETZ, .....               | Micrographie.                     |
| DONZELOT (chargé de travaux). | Physique.                         |
| RICHARD (chargé de travaux).  | Pharmacie.                        |
| PY (chargé de travaux).....   | Chimie biologique et Toxicologie. |

### *Secrétariat :*

M. E. TRIBOLET, I .....

Secrétaire.

### *Doyens honoraires*

M. BRUNTZ, O \*, , I , O , , , .

Recteur de l'Université de Nancy.

M. Seyot - Prof. d'Histoire Naturelle

Professeurs honoraires :

MM. GRELOT, \*, I , .

BRUNTZ, O \*, , I , O , , , .

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

A MES PARENTS

*Témoignage de profonde affection.*

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR DOURIS

Membre correspondant de l'Académie de Médecine

*Hommage respectueux et reconnaissant.*

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE  
M. LE PROFESSEUR PASTUREAU  
Doyen de la Faculté de Pharmacie

*Hommage respectueux et reconnaissant.*

A. M. CORDEBARD  
Chargé du Cours d'Analyse chimique

*Témoignage de profonde gratitude.*

A TOUS MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

MEIS ET AMICIS

## AVANT-PROPOS

---

Le Professeur CHELLE, dans un remarquable travail, a montré que l'acide cyanhydrique, notamment sous l'influence de la putréfaction, se transforme en sulfocyanates.

Cette transformation, très plausible *a priori*, a été démontrée dans maintes expériences.

D'autres auteurs ont prétendu pour les dérivés barbituriques une transformation, *post mortem*, en dérivés sulfocyanés.

Le Professeur DOURIS confia à Mademoiselle PLESSIS l'étude du mécanisme de cette désintégration des véronalides : les expériences fondamentales de Mademoiselle VILLARD furent répétées pendant des mois, mais ne donnèrent, dans aucun cas, les résultats indiqués, et Mademoiselle PLESSIS dut renoncer à poursuivre ses recherches.

Nous avons repris cette question et nous avons adjoint, pour amplifier notre travail, l'étude toxicologique des sulfocyanates, si peu développée jusqu'à ce jour.

Nous adressons tous nos remerciements à Monsieur le Professeur DOURIS, membre correspondant de l'Académie de Médecine, pour les directives précieuses et éclairées qu'il nous a prodiguées durant notre année de thèse, ainsi que pour la bienveillance dont il nous a gratifié les années précédentes, quand nous remplissions les fonctions de préparateur de la chaire de Toxicologie.

Nous remercions également Monsieur le Professeur PASTUREAU, doyen de la Faculté, et Monsieur CORDEBARD, chargé de cours, d'avoir accepté de juger cette thèse.

Enfin, nous remercions tous nos maîtres de la Faculté pour l'estime qu'ils nous ont accordée pendant notre scolarité à l'Université.



Le Plan de notre travail a été le suivant :

## INTRODUCTION.

### CHAPITRE I. — *Origine possible des dérivés sulfocyanés dans l'organisme.*

- 1° Sulfocyanates normaux.
- 2° Sulfocyanates d'origine alimentaire.
- 3° Sulfocyanates provenant d'un traitement thérapeutique.
- 4° Sulfocyanates introduits volontairement dans l'organisme en quantité anormale (empoisonnement par les sulfocyanates).

### CHAPITRE II. — *Toxicité des sulfocyanates.*

### CHAPITRE III. — *Généralités sur l'acide sulfocyanique et ses sels.*

Formules chimiques développées de l'acide sulfocyanique.  
Principales propriétés physiques et chimiques de l'acide sulfocyanique et de ses sels.  
Quelques réactions microchimiques.

### CHAPITRE IV. — *Identification des sulfocyanates; Emploi du perchlorure de fer, les substances empêchantes. Conséquences.*

*Identification et dosage des dérivés sulfocyanés dans le sang.*

### CHAPITRE V. — *Les sulfocyanates et les alcaloïdes.*

### CHAPITRE VI. — *Méthodes de recherche des sulfocyanates dans les viscères.*

- 1° Généralités.
- 2° Méthodes de Cuvier, de Dragendorff.
- 3° Méthodes personnelles.

CHAPITRE VII. — *Recherche des sulfocyanates dans l'organisme. Les barbituriques peuvent-ils engendrer dans l'organisme, post mortem, des dérivés sulfocyanés ?*

- 1° Généralités.
- 2° Principe de la méthode de Chelle.
- 3° Description et fonctionnement de l'appareil de Chelle.
- 4° Modifications personnelles apportées à l'appareil.
- 5° Identification et dosage de l'acide cyanhydrique.
- 6° Identification et dosage des barbituriques : Cas d'empoisonnements par les véronalides. Recherche des sulfocyanures.

*Partie expérimentale :*

- 1° Expériences réalisées au laboratoire.
- 2° Dédutions.
- 3° Hypothèses.
- 4° La transformation chimique d'un barbiturique en dérivé sulfocyané semble-t-elle aisée à réaliser ?

CHAPITRE VIII. — *Les principaux barbituriques, leur mode d'action, le barbiturisme aigu, exposé comparatif des intoxications cyanhydrique et barbiturique.*

CONCLUSIONS.

## INTRODUCTION

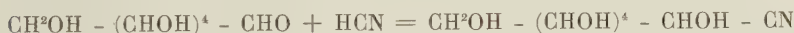
---

La toxicologie de l'acide cyanhydrique avait atteint son complet développement après les magnifiques travaux de CHELLE. (1)

Il était en effet acquis, jusqu'à ces derniers temps, dans le domaine pratique de la toxicologie, que dans un cas de recherche d'un poison cyané au cours d'une expertise, l'expert devait non seulement rechercher l'acide cyanhydrique libre, mais aussi et surtout « l'acide cyanhydrique dissimulé », c'est-à-dire l'acide sulfocyanique.

Très souvent la quantité d'acide cyanhydrique libre trouvé à la suite d'un empoisonnement par un composé cyanhydrique est hors de proportion avec la quantité ingérée : cela tient non seulement à la volatilisation facile du poison envisagé, puisque l'acide cyanhydrique bout à 25°6, mais aussi à de nombreuses autres causes de disparition (2) :

1° Par fixation sur les aldéhydes et notamment les glucoses (formation de nitrile-alcool) :



Cette réaction trouve une preuve dans la magnifique résistance de RASPOUTINE à l'intoxication par les cyanures.

2° Par hydratation avec formation de formiamide puis de formiate d'ammoniaque.



3° Par polymérisation ou transformation en nitrile aminomalonique.



4° Et surtout par transformation en sulfocyanates alcalins, sous l'influence de la putréfaction, par intervention du soufre des matières albuminoïdes. C'est là, en toxicologie, la cause principale de la disparition de l'acide cyanhydrique, si brillamment mise en relief dans la thèse de CHELLE.

Cette méthode de CHELLE se trouve exposée avec tous ses détails opératoires à la fin de notre travail. Permettant une identification et un dosage très précis, non seulement des cyanures mais aussi des dérivés sulfocyanés, elle est à même de fournir à l'expert des conclusions irréfutables à l'abri de toute erreur judi-

---

(1) CHELLE : Recherche et dosage de l'acide sulfocyanique. Contribution à la toxicologie de l'acide cyanhydrique. Découverte et démonstration de sa transformation *post mortem* en acide sulfocyanique. *Thèse Doctorat Pharmacie Bordeaux*, 1919. Gounoulhiou, éditeurs.

(2) R. DOURIS : *Toxicologie moderne*, p. 167. Vigot frères, éditeurs.

ciaire. Elle revêt donc une grande importance, car la quantité « d'acide cyanhydrique libre » déterminée peut se traduire par des doses infimes ou même par un résultat négatif (ce que l'on a déjà pu constater dans des cas réels d'intoxication par de faibles doses d'acide cyanhydrique à la suite d'opérations de désinsectisation ou de dératisation) si l'expertise n'a pas été effectuée aussitôt après le décès de la victime, et c'est généralement le cas : l'hydrogène sulfuré engendré par la putréfaction aura pu transformer les cyanures en sulfocyanures.

Les conclusions devront naturellement être rédigées avec beaucoup de prudence, en prenant appui sur les commémoratifs, car il faut tenir compte :

1° Des sulfocyanates normaux de l'organisme ;

2° Des sulfocyanates d'origine alimentaire ;

3° Des sulfocyanates provenant d'un traitement thérapeutique ou qui résulteraient d'une mauvaise épuration des gaz d'éclairage, les impuretés cyanogénées pouvant se transformer en engendrant des sulfocyanates ;

4° D'un empoisonnement possible par les sulfocyanates eux-mêmes.

Le problème, si simple jusqu'alors, devait être compliqué en 1930 par KOHN-ABREST, L. CAPUS, Mlle VILLARD (1), à la suite de recherches sur les causes d'erreur en toxicologie, et qui établirent la transformation dans l'organisme, après la mort, des dérivés barbituriques en dérivés cyanhydriques.

Il ne suffirait donc plus, comme jadis, de déceler des traces d'acide cyanhydrique HCN dans les organes d'une personne ayant succombé de mort suspecte pour conclure, en l'absence d'autres preuves, à l'empoisonnement par du cyanure, les médicaments hypnotiques tels que véronal, gardénal, et autres barbituriques, pouvant engendrer, *post mortem*, des dérivés de ce terrible poison.

KOHN-ABREST ajouta : Ces résultats éclairent d'un jour nouveau, d'autre part, le sort dans l'organisme des hypnotiques dont on abuse, et expliqueront peut-être des toxicités imprévues de ces médicaments si l'on dépasse certaines doses.

Avec l'aide de mon maître, M. le Professeur DOURIS, nous avons repris ce problème. Deux chapitres spéciaux (VII et VIII) ont été consacrés à cette étude de la désintégration des barbituriques dans l'organisme *post mortem* et de leur transformation en sulfocyanates, et à l'importance pratique et judiciaire que créait un tel processus.

Mais, avant d'aborder cette étude, nous avons voulu nous occuper de la toxicologie des sulfocyanates, encore trop méconnue à l'heure actuelle.

---

(1) Présence des sulfocyanures dans l'organisme humain : transformation *post mortem* du véronal, dial, gardénal, en composés cyanhydriques. Conséquences en toxicologie. KOHN-ABREST, Mlle VILLARD et CAPUS : C. R. Ac. Sc., 1930. 190, p. 281.

## CHAPITRE PREMIER

### Origine possible des dérivés sulfocyanés dans l'organisme.

Le sort de l'acide cyanhydrique dans l'organisme a fait l'objet de nombreuses recherches. Sa transformation fréquente et partielle en acide sulfocyanique sous l'influence de la putréfaction observée par CHELLE est d'un réel intérêt toxicologique. Cette présence « d'acide cyanhydrique dissimulé » constitue parfois la seule preuve de l'empoisonnement accidentel ou criminel par un composé cyanhydrique. Il importait donc de rechercher, pour écarter toute cause d'erreurs judiciaires, si cette présence ne pouvait pas tenir à des causes plus ou moins banales et autres qu'à l'absorption d'un cyanure toxique.

1° SULFOCYANATES NORMAUX (1) : Dans la salive, c'est TREVI-RANUS qui le premier, en 1814, découvrit cet acide sulfocyanique, qu'il appela « acide sanguin » par suite de la coloration rouge sang qu'il donne avec le perchlorure de fer  $\text{Fe}_2\text{Cl}_6$ . Mais cette présence de sulfocyanures, environ 80 milligrammes par litre évalués en acide sulfocyanique  $\text{SCNH}$ , ne constitue pas une cause d'erreur, les traces de salives existant dans les viscères, même dans le tube digestif, étant trop faibles pour permettre d'en déceler les sulfocyanates par les procédés courants. Malgré tout, c'est une assertion qui n'est pas négligeable et dont l'importance ressortira dans l'hypothèse que nous formulons plus loin (Chapitre VII).

Dans l'urine, TIEDMANN et GMELIN ont les premiers entrevu la présence des sulfocyanates, mais c'est LEARED, en 1870, qui en donna la preuve : il évapora l'urine au B. M. jusqu'à consistance sirupeuse, puis il la traita par l'alcool et y ajouta un lait de chaux : le liquide filtré donna une coloration rouge avec le perchlorure de fer, mais ici encore la quantité trouvée est si faible que la cause d'erreur n'est pas à redouter : il faudra cependant se méfier de l'influence de l'alimentation, comme nous allons le voir.

Les sulfocyanates ont également été trouvés, en quantité infime il est vrai, dans le sang, le suc gastrique, la bile, et d'autres liquides biologiques et pathologiques.

Cette connaissance des sulfocyanates normaux est certes de toute importance pour le chimiste toxicologue, mais nous estimons que vu leur faible quantité dans l'organisme, ainsi qu'il ressort des documents fournis par de nombreuses expériences, il sera toujours possible à l'expert de différencier l'acide sulfocyanique  $\text{SCNH}$  provenant de la transformation de l'acide cyanhydrique, de l'acide sulfocyanique normal.

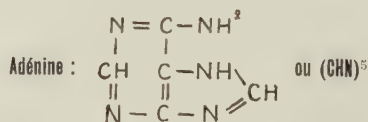
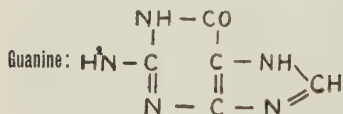
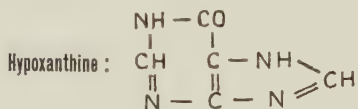
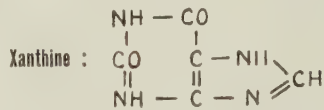
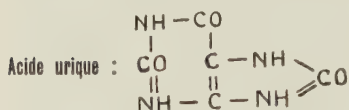
De plus, d'après CHELLE, et cela a été vérifié depuis, jamais la putréfaction d'organes normaux n'engendre de sulfocyanures. Les expériences faites *in vitro* et *in vivo*, sont confirmées par les

---

(1) Les sulfocyanates normaux de l'organisme. *Bull. Soc. Pharmacie de Bordeaux*, 1918-1920, p. 20.

résultats négatifs obtenus au cours de nombreuses expertises toxicologiques sur des viscères en état de putréfaction avancée. Les sulfocyanates normaux ne doivent ni ne peuvent être une cause d'erreur. Leur formation est considérée comme un produit de désassimilation ayant son origine dans le soufre des matières albuminoïdes alimentaires dont il dériverait par un mécanisme chimique mal déterminé, peut-être en passant par les formes intermédiaires de complexes sulfurés, tels que la cystine, cystéine, sulfo-urée, dont il serait le terme ultime de décomposition.

En effet, Armand GAUTIER, dans ses travaux sur la molécule d'albumine, a montré que les composés suivants :



ont entre eux des relations étroites d'origine, de propriétés et de constitution. Ce sont des produits de désassimilation des matières protéiques ; quoique tous ne donnent pas l'urée directement, ces composés sont, par leur propre structure moléculaire, des uréides stables où l'on retrouve les restes plus ou moins modifiés de deux molécules d'urée. Or, l'adénine a des rapports très étroits avec l'acide cyanhydrique HCN, puisqu'elle est exactement son polymère et, en partant de cet acide cyanhydrique, GAUTIER a fait la synthèse de la xanthine ; à chaud, en présence des alcalis, l'adénine donne facilement de l'acide cyanhydrique : il existe donc bien un noyau cyanique dans les matières protéiques et, comme l'a montré PASCHELES par ses expériences, c'est une partie du soufre facilement dissociable des albuminoïdes qui accomplit la transformation des composés cyanés en composés sulfocyanés.

2° SULFOCYANATES D'ORIGINE ALIMENTAIRE : Les *crucifères* renferment des complexes glucosidiques capables de se dédoubler en présence d'eau, sous l'action d'un ferment coexistant dans la plante, en donnant des éthers-sels de l'acide isosulfocyanique appelés sénévol et qui constituent les principes actifs de ces végétaux : Ex. Cresson, Moutarde noire.

Sinigrine ou Myronate de K + Myrosine +  $H^2O = Glucose + SO^*KH + S = C = N - CH^2 - CH = CH^2$ , principe constituant de l'essence de moutarde.

Au moment du dédoublement du glucoside, du sulfocyanure d'allyle instable se forme simultanément à l'isosulfocyanate, forme stable; c'est à la présence de ce sulfocyanate plus ou moins hydrolysé que l'on doit de déceler l'acide sulfocyanique  $SCNH$  dans les moutardes.

De nombreux auteurs (nous en avons fait l'expérience sur nous-mêmes) ont montré qu'une alimentation riche en crucifères augmente la teneur habituelle des sulfocyanates normaux; les commémoratifs éviteront la cause d'erreur possible.

### 3° SULFOCYANURES PROVENANT D'UN TRAITEMENT THÉRAPEUTIQUE.

Autrefois indiqués en thérapeutique, ils le sont à nouveau aujourd'hui, sous forme d'une solution de rhodanate de potassium à 1 centigramme par goutte, administré à la dose de 0,60 à 1 gr. de sulfocyanate de potassium par jour. Ils sont utilisés en ingestion contre l'hypertension artérielle, rhumatisme chronique, scléroses vasculaires ou viscérales, emphysèmes, lymphatisme, goutte, saturnisme, hydrargirisme, bismuthisme, syphilis tertiaire.

En effet, le rhodanate de potassium, introduit il y a peu d'années dans l'arsenal thérapeutique par les Américains et utilisé maintenant très couramment en France, est regardé comme un succédané de l'iode dans les nombreuses affections dyscrasiques que l'iode guérit ou améliore; il donnerait des résultats équivalents et éviterait ainsi tout danger d'iodisme.

Aucun cas d'intoxication de ce genre n'a encore été signalé.

On pourrait aussi formuler l'hypothèse vraisemblable d'une absorption de sulfocyanures provoquée par des tentatives de révulsion, peu de temps avant la mort, dans le but d'exciter les centres respiratoires et vasculocardiaques au cours d'une syncope. Dans ce cas encore, la cause d'erreur sera facilement dépistée grâce aux données de l'entourage de la victime.

4° INTOXICATIONS PAR LES SULFOCYANURES EUX-MÊMES : Elles sont très rares; leur toxicité est faible et les quantités de sulfocyanures retrouvées seraient sans doute assez importantes pour éveiller et diriger les soupçons de l'expert, quand les données de l'enquête ne le font pas. L'intoxication pourrait aussi être accidentelle au cours de la manipulation de ces produits constituant la base d'engrais employés très fréquemment en agriculture, mais, comme pour tous les cas précédents, la cause d'erreur pourra facilement être décelée.

## CHAPITRE II

### Toxicité des Sulfocyanates.

#### Les Sulfocyanates sont-ils des composés toxiques.

Les avis ont été très partagés à ce sujet. Le sulfocyanate de potassium CNSK, si répandu dans l'économie, a été longtemps considéré comme très toxique.

Cl. BERNARD (1) le considère comme très toxique : le sulfocyanate de potassium produit la mort par arrêt du cœur, détruit la contraction cardiaque sans affecter, du moins primitivement, le système nerveux ; il possède la propriété de détruire l'irritabilité musculaire lorsqu'il est mis en contact avec les muscles ; les nerfs qui sont en relation avec ces muscles ne sont d'ailleurs pas touchés : cette action élective a servi aux physiologistes pour montrer que le muscle a une irritabilité propre indépendante du système nerveux.

Pour montrer à quel degré ce produit est un poison, Cl. BERNARD ajoute : Des trois substances toxiques dont nous venons de comparer l'action, strychnine, curare, sulfocyanate de potassium, le plus funeste est sans contredit ce dernier : nous l'avons vu foudroyer les animaux vertébrés par un subit arrêt du cœur et, plus tard, de tous les muscles ; les accidents sont définitifs et sans remède ; la fibre musculaire, qu'elle appartienne au type de la vie organique ou à celui de la vie animale, est détruite dans ses fonctions, chez les vertébrés comme chez les invertébrés ; l'examen microscopique du muscle paralysé a montré que les fibres élémentaires avaient perdu leur transparence (grand nombre de granulations) ; les globules sanguins deviennent crénelés, déchiquetés, fragmentés.

BELLENI partage les idées de Cl. BERNARD et distingue dans les effets de ce poison deux actions :

1° Une action excitante énergique se manifestant de suite après l'ingestion et faisant place ensuite à :

2° Une action paralysante.

Le sang veineux devient vermeil : ce phénomène n'est pas comparable à celui qui se produit dans l'empoisonnement par l'oxyde de carbone CO. Le sulfocyanate de potassium agit à la manière de substances artérialisantes, c'est-à-dire à la manière de ces substances qui, mêlées au sang, produisent la libération de l'oxygène qui est dissout dans le sérum et en même temps accroissent dans les globules rouges le pouvoir d'absorption de l'oxygène.

EBERLE croyait que, secrété en abondance par les chiens enragés, il était la cause des accidents qui survenaient à la suite de la morsure de ces animaux : or, la rage n'est pas due, nous le savons, au sulfocyanate, hôte normal de la salive, mais au virus rabique.

Mais, aujourd'hui, on ne considère plus les sulfocyanates comme des composés toxiques : FRERICHS et WOHLER croient qu'ils

---

(1) DUBIEF : Le sulfocyanate de potassium dans l'organisme. *Thèse Doctorat Médecine Lyon 1899*, p. 37.

possèdent une action sur la moelle épinière dont ils diminueraient l'activité, et de ce fait les considèrent comme peu toxiques.

RABUTEAU est de cet avis : Le sulfocyanate de potassium, introduit dans l'organisme et notamment le tube digestif, en solution aqueuse et à faible dose, par exemple 4 à 5 gr. chez les animaux, produit peu de chose : léger ralentissement de la circulation, légère diminution de la fréquence des inspirations, mais on ne saurait vraiment le considérer comme un toxique chez les animaux ; à hautes doses, prostration et mort des animaux dans la syncope et la réfrigération lorsqu'il est absorbé en totalité, car s'il chemine le long du tube digestif, il produit des effets purgatifs permettant l'élimination d'une partie de la substance ingérée, et l'effet signalé plus haut ne se produit pas.

RABUTEAU termine en ajoutant : Le sulfocyanate de potassium agit moins en qualité de sulfocyanure qu'en qualité de sel de potassium. En effet, le sulfocyanate de sodium, qui renferme plus de CNSH que lui, est moins actif.

Les sulfocyanures, dit VIBERT, ne sont pas toxiques ou du moins très peu en tant que composés cyanés ; ils peuvent l'être, en effet, par le métal auquel ils sont combinés : il en est ainsi du sulfocyanure de mercure (SCN)<sup>2</sup> Hg, auquel nous consacrerons une étude spéciale.

Selon CHAPUIS, les vapeurs qui se dégagent de ces corps en combustion seraient toxiques, mais en ingestion il se range à l'avis de HUGOUNENQ et ne voit en eux aucun caractère toxique.

D'ailleurs, la statistique des empoisonnements plaide en la faveur de la non-toxicité de ces composés : on ne relate aucun empoisonnement par les sulfocyanates solubles : ADER a rapporté qu'un jeune ingénieur n'avait pu s'empoisonner avec 30 gr. de sulfocyanate de potassium.

J. VINTILESCO et Alin POPESCO (1) ont décrit le suicide d'un magistrat qui avait dû, pour mourir, en ingérer une forte dose.

**Sulfocyanates de mercure :** Un seul sulfocyanate nous a semblé intéressant par suite de la réelle toxicité qu'il présente : c'est le sulfocyanate de mercure ; nous ne nous occuperons pas du sulfocyanate mercurieux, obtenu soit en précipitant l'azotate mercurieux en solution étendue et aussi neutre que possible par une quantité de sulfocyanate de potassium insuffisante pour précipiter tout le métal, soit en faisant réagir le sulfocyanate mercurique sur l'azotate mercurieux, et nous allons traiter du sulfocyanate mercurique :

**Sulfocyanate mercurique (2) :** On le prépare, soit en dissolvant de l'oxyde mercurique dans l'acide sulfocyanique, soit en mélangeant des dissolutions de chlorure mercurique Cl<sup>2</sup>Hg et de sulfocyanate de potassium CNSK. Ce sel est peu soluble dans l'eau froide, beaucoup plus dans l'eau bouillante et l'alcool, d'où il cristallise en lamelles nacrées ; il se décompose à la lumière en donnant du sulfocyanate mercurieux ; traité par l'ammoniaque

---

(1) BARTHE : *Toxicologie chimique*, p. 221.

(2) LEIDIE : Le Mercure et ses composés. *Thèse Doctorat Pharm.* Paris 1889, p. 46.

NH<sup>4</sup>OH, ce sel donne naissance à des composés insolubles dont quelques-uns détonent à 180°.

Le sulfocyanate mercurique forme, par union directe avec un très grand nombre de sulfocyanates, des sels doubles, qui ont surtout été étudiés par NORDSTROEHM.

Ce sulfocyanate mercurique constitue « les serpents de Pharaon », inventés par A. Roussille et que le prestidigitateur CLEVERMANN mit en vogue en 1865 comme jouet : ce sel se présente alors sous la forme de petites pastilles ou de magdaléons brûlant lorsqu'on les enflamme en donnant naissance à un dépôt très volumineux qui se déroule au sein de la pastille ou du magdaléon comme les anneaux d'un serpent : ce sont ces formes bizarres qu'il affecte lorsqu'il est soumis à l'action de la chaleur, ces boursoufflements, qui l'ont ainsi fait utiliser en pyrotechnie.

Mais ce jouet « Serpent de Pharaon » est un amusement dangereux, car de sa combustion il se dégage (1) :

Vapeurs de mercure,  
Vapeurs de sulfure de mercure,  
Anhydride sulfureux,  
Anhydride carbonique,  
Cyanogène CNCN et acide cyanhydrique à l'état de traces,  
Azote N et sulfure de carbone S<sup>2</sup>C,

et il reste comme résidu une masse gris jaunâtre contenant du « mellon ». Le mellon, ainsi appelé et découvert par LIEBIG, est une cyanamide secondaire, l'hydromellon C<sup>2</sup>N<sup>2</sup>H<sup>2</sup> ; d'après KLASON, il aurait pour constitution celle du triimide dérivé de la mélamine,

c'est-à-dire  $C^2N^3 \leq (NH)^3 \geq C^2N^3$  : c'est la formule de l'hydromellon, dont l'hydrolyse fournit de l'ammoniaque NH<sup>4</sup>OH et de l'acide cyamélurique.

Le mellon est une poudre jaune, insoluble dans l'eau, l'alcool, l'éther, les acides et alcalis étendus ; au rouge sombre, il donne de l'azote N, de l'acide cyanhydrique CNH, de l'ammoniac NH<sup>3</sup>, et du cyanogène CNCN.

Mais le sulfocyanate de mercure est vénéneux, non seulement par les produits de sa décomposition, mais encore par lui-même, et cela bien que peu soluble dans l'eau ; il donne lieu aux accidents du mercurialisme aigu, non seulement quand on respire les vapeurs qu'il émet en brûlant, mais aussi quand on l'absorbe à l'intérieur ; il est probable qu'il subit, par son contact avec les liquides de l'économie et notamment en présence de l'acide chlorhydrique HCl, qui facilite beaucoup sa dissolution, un dédoublement analogue à celui du calomel et que, soumis à ces influences, il se décompose comme le fait l'acide sulfocyanique en présence des acides et des alcalis, en donnant de l'acide cyanhydrique HCN et, par suite, du cyanure de mercure, sel très soluble et éminemment toxique.

---

(1) CUVIER : *Thèse Doctorat Pharm. Bordeaux 1901* : L'étude toxicologique de l'acide sulfocyanique et de quelques sulfocyanates métalliques, p. 29.

Le sulfocyanure de mercure est toxique par le mercure, car une dissolution d'acide sulfocyanique renfermant 13 % d'acide anhydre n'agit comme poison ni sur les chiens ni sur les lapins.

D'après BARTHE (1), le sulfocyanure de mercure  $(\text{SCN})^2\text{Hg}$  empoisonne avec tous les symptômes de l'empoisonnement mercuriel aigu.

SCHLAGDENHAUFFEN expérimenta les deux composés mercuriels, sublimé corrosif  $\text{Cl}^2\text{Hg}$  et sulfocyanure de mercure  $(\text{SCN})^2\text{Hg}$ , sur des chiens : les accidents étaient identiques chez ces animaux.

Il n'a été enregistré jusqu'à ce jour que deux cas d'empoisonnement par le sulfocyanure de mercure  $(\text{SCN})^2\text{Hg}$  :

*Le premier cas n'eut pas de suites graves* (2). Il a été observé par le Dr Michel PETER : le 2 septembre 1865, il fut appelé par un riche étranger qui s'était empoisonné avec du sulfocyanure de mercure, désigné vulgairement sous le nom de « serpent indien ». Le malade, lisant son journal, prit un bonbon dans une boîte sur son bureau ; à peine l'avait-il porté à sa bouche qu'il sentit l'affreuse saveur de la substance : impression de chaleur, constriction de l'œsophage avec vive souffrance dans la région stomacale ; on lui fait prendre de l'émétique, soulagement après les vomissements, mais bientôt après les douleurs réapparaissent.

Le médecin arrive trois heures après, trouve le malade dans cet état : pâleur, faiblesse générale, pouls à 84, peau fraîche, petits frissons fréquents, saveur métallique de la bouche, sensation de constriction de l'œsophage avec gêne de la déglutition, douleur continuelle au creux de l'estomac, augmentation de cette douleur dès que la moindre substance est ingérée. On administre un traitement à l'eau de chaux pour décomposer le sulfocyanure et faire passer le mercure à l'état d'oxyde insoluble et inoffensif.

*Le deuxième cas fut mortel* : à l'hôpital militaire, M. de Carayon-Latour entre avec diagnostic de fièvre continue ; à la veille de sortir, il demande un cachet de sous-nitrate de bismuth pour calmer une diarrhée ; l'infirmier lui remet un cachet ; dix minutes après l'absorption du médicament, douleurs très vives à l'estomac, puis dans toute la région abdominale, vomissements sanguinolents, selles de même nature, mort après quinze jours.

Cette intoxication mortelle par les sulfocyanates avait été due à une méprise de l'infirmier, celui-ci ayant remis par erreur à la victime un cachet de sulfocyanure de mercure et non de sous-nitrate de bismuth.

Les lésions provoquées par le sulfocyanure de mercure  $(\text{SCN})^2\text{Hg}$  ressemblent beaucoup à celles de la dysenterie, car elles siègent surtout à la partie inférieure du gros intestin.

CONCLUSION. — L'emploi des sulfocyanates en thérapeutique et leur posologie, le peu d'accidents auxquels ils ont donné lieu jusqu'à ce jour, nous montrent l'inocuité à peu près totale de ces composés.

Nous leur reconnaitrons une toxicité très faible, à l'exception du sulfocyanate mercurique, qui, seul de la série, doit être considéré comme un poison assez dangereux.

---

(1) BARTHE : *Toxicologie chimique*, p. 224.

(2) CUVIER : *Thèse Doctorat Pharm. Bordeaux* 1901.

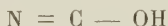
### CHAPITRE III

#### L'acide sulfocyanique et ses sels

*Généralités.* — Les sulfocyanates sont, comme leur nom l'indique, les sels de l'acide sulfocyanique, improprement appelé acide sulfocyanhydrique ou encore acide rhodanique.

La formule de ces corps a été l'objet de maintes discussions : en effet, d'après son appellation, l'acide sulfocyanique est tout simplement de l'acide cyanique dont l'oxygène est remplacé par du soufre.

Or, l'acide cyanique de formule brute  $\text{CHNO}$  donne des dérivés correspondant à deux types isomériques, l'acide cyanique proprement dit et la carbimide.



Acide cyanique



Acide isocyanique ou carbimide

De même, la formule brute  $\text{CHNS}$  de l'acide sulfocyanique représente deux corps isomériques, d'une part  $\text{N} = \text{C} - \text{SH}$ , le véritable acide sulfocyanique et qui, d'après la nomenclature moderne, devrait être appelé *thiocyanique*, le soufre de sa molécule ayant une liaison simple avec C, son autre valence se trouvant saturée par un H, d'autre part la sulfocarbimide  $\text{HN} = \text{C} = \text{S}$  ou plus exactement acide *isosulfocyanique*, le soufre ayant ses deux valences saturées par le même élément C.

Mais de même qu'on ne connaît qu'un acide cyanique, on n'a isolé qu'un acide sulfocyanique se comportant, dans ses réactions, tantôt conformément à la première formule, tantôt à la seconde. Nous le désignerons indifféremment par l'une ou l'autre formule et l'appellerons acide sulfocyanique ou rhodanique.

Il faudrait d'ailleurs encore ajouter un autre isomère aux deux précédents :  $\text{C} = \text{N} - \text{OH}$ , appelé acide fulminique, présentant un C bivalent, et que l'on peut considérer comme l'oxime de l'oxyde de carbone,  $\text{CO}$  pouvant être regardé comme la fonction cétonique la plus simple :



ou encore, si l'on veut donner au carbone sa tétravalence habituelle  $\text{C} \equiv \text{N} - \text{OH}$ . A ce dérivé correspondrait le composé sulfuré de formule  $\text{C} = \text{N} - \text{SH}$  ou  $\text{C} \equiv \text{N} - \text{SH}$  ; mais nous ne compliquerons pas le problème et désignerons l'acide sulfocyanique par  $\text{CNSH}$  sans notifier les valences attribuées aux différents éléments.

L'appellation acide sulfocyanhydrique ou rhodanhydrique est impropre, car ce serait considérer ce composé comme l'hydracide d'un composé radical, le sulfocyanogène ou rhodanogène  $\text{CNS}$  ; elle ne correspond pas à la constitution chimique des sulfocyanates et méconnaît surtout la grande analogie de ces composés avec les cyanates.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES DE L'ACIDE SULFOCYANIQUE ET DE SES SELS

*L'acide sulfocyanique* (1) CNSH est un liquide incolore, solide à  $-12^{\circ}5$ , cristallisant en prismes hexagonaux un peu jaunes.

*Le sulfocyanate de potassium* (1) CNSK cristallise sous la forme de longs prismes striés ou sous celle d'aiguilles terminées par une pointe à quatre faces ; ces cristaux possèdent une densité de 1,886 à 1,906. Leur point de fusion est à  $161^{\circ}2$ . A cette température, le sulfocyanate de potassium fond, puis devient successivement brun, vert, enfin indigo ; il se redécoule par refroidissement. Anhydre, très déliquescent, il est très soluble dans l'eau, la dissolution étant endothermique ; il supporte le rouge sombre sans se décomposer ; cependant la solution aqueuse se décompose à la longue, plus rapidement à chaud, en dégageant de l'ammoniac  $NH^3$ .

(1) Le sulfocyanate d'ammonium CNS ( $NH^4$ ) se dépose d'une solution aqueuse très concentrée en tables anhydres très déliquescentes ; il est très soluble dans l'eau et dans l'alcool ; il est utilisé surtout en photographie.

CARACTÈRES ANALYTIQUES DE L'ACIDE SULFOCYANIQUE ET DE SES SELS

(1) Le sulfocyanate d'ammonium CNS ( $NH^4$ ) se dépose d'une sulfocyanate cuivreux dans un mélange de sulfate de cuivre  $SO^4Cu$  et de sulfate ferrique  $(SO^4)^3Fe^2$ .

— Ils précipitent en blanc les sels auriques ou argentiques.

— Le perchlorure de fer  $Fe^2Cl^6$  donne avec eux une coloration rouge sang intense et caractéristique : nous étudierons d'ailleurs cette réaction et ses conditions de formation un peu plus loin.

— Une solution d'acide iodhydrique IH, même en présence d'une solution très étendue de sulfocyanate de potassium, développe une coloration jaune due à l'iode mis en liberté. SOLERA, qui a découvert cette réaction, la considère comme extrêmement sensible.

— Quelques gouttes de solution de sulfate de cuivre  $SO^4Cu$  donnent, avec le sulfocyanate de potassium en dissolution dans l'eau, une coloration vert émeraude.

— L'acide sulfocyanique en solution aqueuse, saturé d'hydrate de cobalt récemment précipité, forme un liquide rouge brun qui bleuit par la concentration et finalement laisse de beaux cristaux violet foncé (Claus) (2). Cette réaction trouve d'ailleurs son application dans la recherche des sels de cobalt : réaction de VOGEL, où le déshydratant employé est un mélange alcool amylique-éther ; il est très préférable, pour cette réaction de VOGEL, d'utiliser la technique de A. SIMON, qui consiste à ajouter quelques gouttes (sans excès pour éviter l'hydratation) d'une solution cobaltique à

---

(1) CUVIER : Etude toxicologique de l'acide sulfocyanique et de quelques sulfocyanates métalliques. *Thèse Doctorat Pharmacie Bordeaux* 1901, p. 16.

(2) DENIGÈS, L. CHELLE et A. LABAT : *Précis d'analyse chimique*, Maloine, 1910. Paris 1930. Tome I, p. 147.

**Erratum** : Page 23, 19<sup>e</sup> ligne, lire :

(1) Les sulfocyanates solubles produisent un précipité blanc de

2 cm<sup>3</sup> de solution d'un sulfocyanate alcalin au 1/20 dans alcool à 95° : il se développe une coloration bleue due à la formation d'un sulfocyanate de cobalt anhydre.

Les sulfocyanures, au contact d'un oxydant tel que permanganate de potassium MnO<sup>4</sup>K ou chromate neutre de potassium CrO<sup>4</sup>K<sup>2</sup>, en milieu acide, régénèrent les cyanures.



Cette réaction constitue la base de la technique de CHELLE.

*Quelques réactions microchimiques :* Il nous a semblé intéressant de signaler quelques réactions microchimiques dans lesquelles l'ion sulfocyanique joue un rôle de premier plan.

|                       |            |                          |              |
|-----------------------|------------|--------------------------|--------------|
| Le (1) R. DE MONTEQUI | Solution A | Sulfate de cuivre crist. | 0,50         |
|                       |            | SO H <sup>2</sup> pur    | cinq gouttes |
|                       | Solution B | Eau distillée            | 100 cc.      |
|                       |            | Chlorure de mercure      | 8 gr.        |
|                       |            | Sulfocyanate d'ammonium  | 9 gr.        |
|                       |            | Eau distillée            | 100 cc.      |

est un réactif utilisé à la diagnose du cuivre, du zinc et du Cadmium.

A 2 ou 3 cm<sup>3</sup> de la solution zincique neutre ou légèrement acide, on ajoute une goutte de réactif A, on mélange, puis on ajoute 3 à 4 gouttes de réactif B, on agite et laisse un instant en repos. Si le zinc est en proportion notable, on obtient un précipité violet foncé immédiat. Si la quantité est petite mais supérieure à 1/2 milligramme, le précipité apparaît avant trente secondes ; il présente une forme caractéristique au microscope : toutefois, pour les très faibles dilutions, les cristaux de mercurisulfocyanate cuivrique zincique sont mélangés de mercurisulfocyanate de cuivre hydraté vert.

Avec le cuivre, précipité cristallin violet (1/200.000) en employant comme réactif A une solution de sulfate de zinc à 2 %.

Quant au cadmium, il donne des cristaux caractéristiques en ajoutant une goutte de réactif B dilué de trois volumes d'eau.

Le cobalt d'ailleurs, dans les mêmes conditions, sous forme de nitrate en solution aqueuse, donnera avec le réactif B un précipité bleu ardent, se présentant au microscope soit sous forme de grosses aiguilles plus ou moins enchevêtrées, soit sous forme de bâtonnets bleus isolés ou disposés par deux en X ou par plusieurs en formes étoilées.

Le réactif de Montequi (mélange des solutions A et B) ne nous a rien donné de nettement déterminé avec la strychnine : nous avons simplement obtenu des cristaux de mercurisulfocyanate de cuivre engendré par le réactif lui-même et étalant des formes arborescentes ou en oursin jaune verdâtre ; la strychnine ne semblait donc pas participer à la réaction ; mais en faisant agir seulement le réactif B (Cl<sup>2</sup>Hg+SCN (NH<sup>4</sup>)) sur une solution de sulfate de strychnine (1/1000 à 1/10000), nous avons obtenu un précipité blanc s'éclaircissant peu à peu et montrant à l'examen microscopique des cristaux en forme de rosaces ou de croix à bords finement dentelés de mercurisulfocyanate de strychnine : cette réaction microchimique exige malheureusement des conditions de concentration déterminées et perd par suite beaucoup de sa valeur pratique.

(1) DENIGÈS, L. CHELLE et A. LABAT : *Précis de Chimie analytique*, 1930, tome I, p. 85.

## CHAPITRE IV

### Identification des Sulfocyanates.

#### Emploi du Perchlorure de fer. - Les Substances empêchantes.

Le perchlorure de fer  $\text{Fe}^2\text{Cl}^6$  donne, avec les sulfocyanates, une coloration rouge sang caractéristique : cette coloration, due à la formation par double décomposition d'une certaine quantité de sulfocyanate ferrique, se distingue de la nuance semblable que présentent certains autres sels de fer (acétate, sulfite, hyposulfite, méconate) par son passage dans l'éther par agitation ; en outre, les alcalis précipitent l'hydrate ferrique en décolorant la solution ; cette dernière pâlit par addition de sublimé et devient totalement incolore par ébullition en présence de chlorure d'or.

L'intensité de la coloration décroît à mesure que la température s'élève, par le refroidissement la couleur rouge apparaît de nouveau : on croit que la diminution d'intensité est due à une double décomposition inverse, la solution ferrique exempte d'autres sels, loin de se décolorer, devient au contraire plus foncée quand on la chauffe. Les matières organiques n'exercent pas d'influence sur la production de la couleur. Cette coloration disparaît par addition de réducteurs, tels que le thiosulfate de sodium ou l'hydrogène naissant.

Cette action du perchlorure de fer sur les sulfocyanates est d'une sensibilité extrême, mais elle est très délicate à obtenir, car elle se trouve masquée complètement ou tout au moins très atténuée par la présence d'un certain nombre de composés.

En effet, des substances telles que *l'acide métaphosphorique*, *l'orthophosphate de sodium*, masquent totalement la coloration et, en leur présence, aucune coloration ne trahit la présence du sulfocyanate ferrique.

L'acétate de sodium, l'acide tartrique, le sérum sanguin (1), et de nombreux autres composés, atténuent l'intensité de la coloration à un tel point que l'expert se trouve dans l'impossibilité, d'après son examen, d'énoncer une conclusion définie et d'affirmer l'existence des sulfocyanates.

Au contraire, d'autres corps, tels que le chlorure de calcium, l'acide trichloracétique, l'acide picrique, l'alcool, etc... ne gênent nullement cette réaction.

Les expériences que nous avons effectuées nous ont conduit aux résultats suivants :

1° Certaines conditions sont indispensables pour que la mise en évidence des sulfocyanates par le perchlorure de fer ait une valeur pratique réelle ; de plus, les milieux dans lesquels nous opérons en toxicologie sont toujours très complexes et souvent mal connus. Nous en avons déduit que, dans la recherche des

---

(1) R. DOURIS et VERNES : *C. R. Ac. Sc.*, t. 167, p. 972. 1918.

sulfocyanates en toxicologie, jamais il ne fallait s'en tenir à la coloration obtenue par action du perchlorure de fer et surtout baser sur elle un dosage colorimétrique.

Il faudra toujours soumettre le liquide résultant de certaines manipulations appropriées à la méthode de CHELLE : transformation par le mélange chromique de l'acide sulfocyanique en acide cyanhydrique et entraînement de ce dernier par un courant d'air privé d'anhydride carbonique dans une solution alcaline réceptrice. A ce moment-là, identification du cyanure formé par la réaction du Bleu de Prusse et dosage par l'iode d'argent ammoniacal titré en cas de doses faibles ou par la méthode cyanoargentimétrique normale, en cas de dose assez forte.

2° Nous avons établi une méthode très sensible de recherche et d'extraction des sulfocyanates dans les viscères. Nous lui avons consacré un chapitre spécial, dans lequel nous expliquerons le choix du défécant employé et les précautions que nous avons dû prendre pour être en harmonie complète avec les résultats obtenus et éviter ainsi bien des erreurs.

3° Cette étude des substances empêchantes ou favorisantes de la réaction d'identification des sulfocyanates par emploi du chlorure ferrique nous a permis d'avoir une juste idée de la valeur de la réaction de Mlle VILLARD (1) concernant la mise en évidence des sulfocyanates dans le sang.

Mlle VILLARD traitait le filtrat de la défécation trichloracétique du sang par le perchlorure de fer et opérait un dosage colorimétrique : c'est une technique trop exposée aux causes d'erreurs, nous lui préférons la méthode suivante :

#### *Identification et dosage des dérivés sulfocyanés dans le sang.*

Les réactions analytiques habituelles des sulfocyanates, appliquées au sérum sanguin, sont plus ou moins masquées par la présence des matières albuminoïdes : il en est ainsi pour l'action du perchlorure de fer. Tout dosage colorimétrique doit être rejeté, il faudra, dans ce cas, amener par oxydation les sulfocyanates à l'état de cyanures, identifier et doser ces derniers selon le procédé de CHELLE.

Ce procédé de CHELLE sera appliqué au filtrat de la défécation du sang et nous recommandons vivement d'utiliser ici comme défécant l'acide picrique et non l'acide trichloracétique.

L'acide trichloracétique est souvent très impur, il renferme fréquemment du fer qui réagirait sur les sulfocyanates en présence, provoquerait des pertes par formation de sulfocyanate ferrique insoluble et, par la coloration rouge développée, gênerait la suite des opérations.

Ce défécant peut aussi renfermer de l'acide acétique, qui donnerait, avec le perchlorure de fer, de l'acétate ferrique rouge soluble pouvant prêter à confusion.

---

(1) Mlle VILLARD : Présence ou formation dans l'organisme humain de sulfocyanures ; leur importance en matière d'expertises toxicologiques. *Thèse Doctorat Pharm. Montpellier*, 1930.

Il faut donc éviter d'utiliser l'acide trichloracétique : il est déjà suffisant que le fer, élément normal du sang, réagisse sur les sulfocyanates en présence ; il est aisé de le montrer par une expérience très simple :

Du sang pur d'une part, du sang additionné de quelques traces de sulfocyanate d'autre part, ont été déféqués et, pour cela, nous avons réalisé de nombreuses expériences en variant les défécants utilisés : acide trichloracétique, picrique, métaphosphorique, etc...; dans tous les cas nous avons constaté que le filtrat de la défécation était rougeâtre lorsqu'il provenait de sang additionné préalablement de sulfocyanates, nettement incolore au contraire ou alors présentant une teinte pure liée à l'agent précipitant lorsqu'il provenait d'un sang pur, exempt de sulfocyanate. Cette coloration rougeâtre, dans le premier cas, est bien due à la formation du sulfocyanate ferrique.

Nous recommandons donc d'identifier et de doser les dérivés sulfocyanés dans le sang en utilisant le mode opératoire suivant :

*Mode opératoire* : Volume  $V$  cm<sup>3</sup> de sang + volume  $V$  cm<sup>3</sup> de solution chaude d'acide picrique à 5 %. Filtrer. Prélever le maximum de filtrat, soit un volume  $V'$  correspondant à  $V/2$  cm<sup>3</sup> de sang pur.

Placer ces  $V'$  cm<sup>3</sup> dans l'appareil de CHELLE, ajouter 5 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique  $SO_4H_2$  au 1/2 et 5 cm<sup>3</sup> de chromate neutre de potassium  $CrO_4K_2$  en solution à 20 %.

Entraîner le cyanure formé dans 2 à 3 cm<sup>3</sup> de potasse KOH N/10 par un courant d'air privé d'anhydride carbonique pendant trois heures à raison de 25 litres à l'heure, à la température de 20°. Identifier et doser.

## CHAPITRE V

### Les Sulfocyanates et les Alcaloïdes.

Nous avons, pour compléter l'étude analytique des dérivés sulfocyanés, dirigé nos recherches vers l'action des sulfocyanates alcalins en solution aqueuse sur les alcaloïdes ou leurs sels en solution aqueuse également. Seuls, le sulfate neutre de strychnine et les chlorhydrate ou sulfate de quinine nous ont permis d'obtenir des composés très intéressants par action d'une solution de sulfocyanate d'ammonium  $\text{SCN}(\text{NH}_4)$  à 10 % dans l'eau sur leur dissolution aqueuse à un degré de concentration convenable.

Dans les mêmes conditions, le chlorhydrate de morphine, l'éthylmorphine ou codéine, le chlorhydrate de cocaïne, le nitrate de pilocarpine, le sulfate de spartéine, la brucine, la cinchonine, le sulfate neutre d'atropine, n'ont donné, avec le sulfocyanate d'ammonium  $\text{SCN}(\text{NH}_4)$ , que des réactions négatives.

*Sulfocyanate de strychnine* : 100  $\text{cm}^3$  d'une solution aqueuse de sulfate neutre de strychnine à 0,50 % sont additionnés de 10  $\text{cm}^3$  de solution de sulfocyanate d'ammonium à 10 % ; il se forme à froid un précipité envahissant peu à peu tout le liquide en réaction : il apparaît sous forme d'aiguilles très fines s'enchevêtrant au fur et à mesure de leur formation et donnant des houppes plus ou moins touffues ; la solution revêt l'aspect d'un liquide tenant en suspension un duvet plus ou moins épais.

Ce précipité disparaît à chaud, mais recristallise à froid ; on obtient ainsi, après filtration et dessiccation à l'étuve, un produit d'aspect nacré soyeux, onctueux au toucher et de densité très faible, formé d'un enchevêtrement d'aiguilles fines et ressemblant à de la caféine.

Ce produit est du sulfocyanate de strychnine dont le point de fusion est de 170-175°, celui du sulfate neutre de strychnine étant de 275-280°, celui du sulfocyanate d'ammonium de 147-150°.

Le produit ainsi isolé, lavé à l'eau froide pour éliminer toute trace de sulfocyanate d'ammonium, a été examiné chimiquement :

Traité par une solution (1 goutte) diluée de chlorure ferrique  $\text{Fe}^3\text{Cl}^6$ , nous avons obtenu une coloration rouge passant dans l'éther et caractéristique de l'ion sulfocyanique : formation de sulfocyanate ferrique.

Une solution dans l'eau chaude de ce composé, additionnée d'une goutte d'un réactif général des alcaloïdes, nous a donné des précipités abondants caractérisant la présence d'un alcaloïde :

Avec le R. de BOUCHARDAT (I+IK), nous avons obtenu un précipité brun soluble dans l'alcool ;

Avec le R. de MAYER (iodomercurate de potassium), un précipité blanc jaunâtre ;

Avec le R. de DRAGENDORFF (iodobismuthate de potassium), un précipité rouge amorphe.

Le sulfocyanate de strychnine donne directement toutes les réactions de la strychnine ;

1° Le mélange chromique ( $\text{SO}^4\text{H}^2$  et  $\text{Cr}^2\text{O}^7\text{K}^2$ ) donne une coloration violette très foncée.

2° Le R. de MANDELIN (sulfovanadate de sodium) donne une coloration bleu violacée très intense *virant au rose tango par addition d'eau* (cette particularité évite une confusion toujours possible avec des ptomaines).

3° L'acide sulfurique  $\text{SO}^4\text{H}^2$  et l'oxyde céreux (R. de SONNENSCHIEIN) (1) donne une magnifique coloration violacée.

4° Le R. ALOY et VALDIGUIE (solution dans 100 parties d'acide sulfurique  $\text{SO}^4\text{H}^2$  d'une partie d'oxyde d'urane  $\text{O}^2\text{U}$  ou de deux parties d'uranate d'ammonium) ; ajouter l'alcaloïde ou son sulfate, exposer au soleil ; coloration violette.

Nous avons aussi essayé un nouveau réactif constitué par un mélange à parties égales de vanadate de sodium en solution sulfurique et de solution diluée de perchlorure de fer. Nous avons eu un réactif jaune d'or, qui réagit sur ce sulfocyanate de strychnine en donnant des traînées alternativement violettes et rouges et se fondant en donnant une coloration violine rosée.

*Dosage du soufre* : Nous avons effectué le dosage du soufre dans le sulfocyanate de strychnine obtenu.

Le procédé de dosage du soufre dans les matières organiques utilisé fut celui de M. STOCKOLM et F. KOCH (2), qui évite des pertes par volatilisation pendant le chauffage.

(0,25 à 2 gr.) n grammes de substances sont additionnés de 10<sup>cc</sup> de soude  $\text{HONa}$  à 25 % ; évaporer au bain-marie et ajouter 10 cm<sup>3</sup> d'acide azotique  $\text{NO}^3\text{H}$  et 40 à 50 gouttes de brome ; précipiter à l'état de sulfate de baryum  $\text{SO}^4\text{Ba}$ .

#### Résultat de l'analyse :

| Prise d'essai | $\text{SO}^4\text{Ba}$ trouvé | S trouvé   | S calculé pour |
|---------------|-------------------------------|------------|----------------|
| 0 gr. 37      | 0 gr. 23                      | 0 gr. 0315 | 0 gr. 0302     |

La formule était donc bien celle supposée :  $\text{CNS C}^{21}\text{H}^{22}\text{N}^2\text{O}^2$ , ce produit renfermant environ 8,50 % de soufre.

*Propriétés physiques du sulfocyanate de strychnine* : C'est un produit très peu soluble dans l'eau froide, soluble dans l'eau chaude. Il est très soluble dans le chloroforme, légèrement soluble dans l'alcool à 95°, *insoluble dans l'éther*, peu soluble dans l'alcool amylique et la benzine.

Il est décomposé par l'acide sulfurique au 1/2 et solubilisé par l'acide azotique en solution diluée. Il est insoluble dans la soude et l'ammoniaque.

#### Conditions de formation du sulfocyanate de strychnine :

1° La réaction de formation est *limitée*, mais ce phénomène limite doit résulter de la légère solubilité du sulfocyanate de strychnine dans l'eau froide.

---

(1) R. DOURIS : *Toxicologie moderne*, p. 109.

(2) DENIGÈS, L. CHELLE et A. LABAT : *Précis d'Analyse chimique*. Maloine, éditeur, Paris, 1930. Tome II, p. 39.

2° La réaction de formation *n'est pas d'une extrême sensibilité* : il faut, en effet, pour obtenir un résultat, opérer avec des solutions strychnées de concentration supérieure ou au minimum équivalente à 1/600.

Tous ces faits nous ont déçus, car nous pensions baser sur cette action particulière des sulfocyanates à l'égard de la strychnine un principe de séparation de cet alcaloïde et de la brucine, la présence simultanée de la strychnine et de la brucine permettant de conclure à l'absorption d'une loganacée (Fève de Saint-Ignace, Noix vomique).

Les sulfocyanates ne précipitent pas la brucine, la réaction est totalement négative ; la strychnine est précipitée par eux, mais cette précipitation est incomplète, et nous avons vérifié nous-mêmes qu'après addition d'un excès de sulfocyanates dans une solution renfermant strychnine et brucine, épuisement par le chloroforme du liquide de filtration alcalinisé et évaporation du dissolvant utilisé, le résidu obtenu donnait très nettement les réactions de la brucine (coloration rouge cerise avec l'acide azotique  $\text{NO}^3\text{H}$ ) et plus faiblement, mais d'une façon très positive malgré tout, celles de la strychnine (coloration violacée avec le R. de MANDELIN).

Il n'aurait d'ailleurs pas été surprenant d'opérer cette séparation des deux principaux alcaloïdes des strychnées par les sulfocyanates. Si nous examinons les méthodes utilisées aujourd'hui pour la réaliser, nous trouvons, outre l'*alcool absolu* (1), l'*acide oxalique* (1), l'*acide acétique* et le *bichromate de potassium* (1), l'utilisation d'un composé voisin des sulfocyanures, le *ferrocyanure de potassium en présence d'acide chlorhydrique* (1).

Malheureusement, les sulfocyanates alcalins n'opèrent que très incomplètement cette séparation et ne peuvent être utilisés à cet effet en toxicologie.

De plus, la réaction n'étant pas très sensible, exigeant pour se réaliser des solutions strychnées de concentration au moins égale à 0 gr. 16 %, nous nous trouvons dans des conditions jamais réalisées en toxicologie pratique et lui ôtant toute sa valeur.

*Sulfocyanate de quinine* : La quinine est, avec la strychnine, le seul alcaloïde qui nous ait donné un précipité avec les sulfocyanates alcalins. En effet, une solution aqueuse légèrement acide d'un sel de quinine, sulfate ou chlorhydrate, additionnée d'une solution de sulfocyanate d'ammonium à 10 % nous conduit à la formation d'un précipité très granuleux, ne se redissolvant pas sous l'action de la chaleur et se présentant sous forme de paillettes jaunes, solubles dans l'eau et dans l'alcool, mais insolubles en présence d'un excès de sulfocyanates. Point de fusion : 175-180°

WURTZ signale d'ailleurs deux sulfocyanates de quinine :

Un sel neutre  $\text{C}^{20}\text{H}^{24}\text{Az}^2\text{O}^2$ ,  $\text{CAzSH}$ ,  $\text{H}^2\text{O}$ , obtenu par mélange de solutions concentrées et chaudes de chlorhydrate de quinine et de sulfocyanate de potassium.

---

(1) R. DOURIS : *Toxicologie Moderne*, p. 249, Vigot, éditeurs, 1934.

Un sel acide,  $C^{20}H^{24}Az^2O^2$ , 2 CAzSH,  $1/2 H^2O$ , obtenu en traitant le sel précédent par l'acide sulfurique et le sulfocyanate de potassium, et se présentant sous forme de prismes courts se déshydratant à  $100^\circ$ .

WURTZ signale également la précipitation de la cinchonine ou ses sels par les sulfocyanates alcalins ; nous n'avons jamais obtenu cette précipitation, tout en faisant varier les conditions d'expérimentation ; aussi ayions-nous songé à baser sur cette action des sulfocyanates un principe de séparation de ces alcaloïdes dans les quinquinas.

En effet, *la cinchonine, la cupréine, la quinine*, sont les trois alcaloïdes types des quinquinas. Nous ne nous sommes pas occupé de la cupréine, très difficile à se procurer parce que très rare, ne se trouvant que dans le *Remigia pedunculata* ; mais la quinine et la cinchonine se trouvent en grande abondance dans tous les quinquinas, et leur séparation présentait un réel intérêt.

Nous avons dû renoncer à établir un tel procédé de séparation de la quinine et de la cinchonine : la réaction de formation du sulfocyanate de quinine manque de sensibilité et se trouve liée à certaines conditions de solubilité ; nous nous sommes ainsi heurtés aux mêmes difficultés que pour le couple strychnine-brucine.

## CHAPITRE VI

### Méthodes de recherche des Sulfocyanates dans les viscères.

*Généralités* : Etant donné la faible toxicité des sulfocyanates, la recherche de ceux-ci ne figure pas dans le tableau de recherche des toxiques établi par le Professeur DOURIS (1).

La recherche des sulfocyanates s'effectue dans la partie de « l'échantillon moyen » mis de côté pour des recherches spéciales.

En effet, lorsqu'une expertise est effectuée, la moitié en poids des viscères est mise de côté en vue d'une contre-expertise ; les autres moitiés de chaque organe sont hachées, mélangées les unes avec les autres et constituent « l'échantillon moyen », que l'on divise en trois parties :

1° 2/5 pour la recherche des poisons volatils ou entraînaibles par la vapeur d'eau, puis des poisons métalliques, sur le résidu de la distillation, après destruction des matières organiques.

2° 2/5 pour la recherche des poisons organiques : hypnotiques, glucosides, alcaloïdes.

3° 1/5 pour des recherches spéciales indiquées par des essais préliminaires ou rendues nécessaires à la suite de remarques au cours de l'analyse suivant la méthode générale indiquée.

Ainsi, c'est sur ce 1/5 de l'échantillon moyen que s'effectuait, si l'on avait trouvé de l'acide cyanhydrique au cours de la distillation des poisons volatils, la recherche et le dosage de « l'acide cyanhydrique dissimulé », c'est-à-dire des sulfocyanates.

Nous avons jugé nécessaire d'établir une méthode qui permettrait cette recherche des sulfocyanates très normalement au cours de la marche habituelle, même si les commémoratifs n'appellent pas l'attention sur eux.

Il nous avait semblé nettement insuffisant, en effet, de n'effectuer cette extraction des sulfocyanates qu'en cas d'intoxication cyanhydrique (viscères putréfiés), et nous estimons que les sulfocyanates ont une valeur toxicologique très supérieure à celle qu'on daigne leur accorder. Dans certains cas, notamment, leur recherche peut prendre une importance primordiale :

1° Soit à la suite d'une intoxication par les sulfocyanates eux-mêmes, notamment par le composé mercurique assez toxique, les autres l'étant beaucoup moins.

2° Soit aussi à la suite d'une intoxication par le *cyanure de mercure*, très toxique : une particularité très intéressante est, en effet, à signaler dans le cas d'un empoisonnement par le cyanure de mercure, dans la mesure où l'on aurait donné comme contre-poison un polysulfure alcalin (2). DENIGÈS et Ch. GARRAUD-THOTARD ont, en effet, conseillé comme contre-poison du cyanure de mer-

---

(1) R. DOURIS : Tableaux d'analyse toxicologique à suivre dans le cas d'une expertise. *Bull. Sc. Pharmac.* Tome 36, p. 379. Juin 1929.

(2) CUVIER : *Thèse Doctorat Pharmacie Bordeaux* 1901, p. 40.

cure  $(\text{CN})^2\text{Hg}$ , l'absorption d'une solution de foie de soufre, devant former dans l'organisme, par double décomposition, du sulfocyanate de potassium et du sulfure de mercure.



D'après les quantités de sulfocyanate de potassium et de mercure trouvées, l'expert toxicologue pourra, en se reportant aux commémoratifs, émettre une conclusion certaine à l'abri de toute objection.

3° Soit, enfin, à la suite d'une intoxication cyanhydrique, le cyanure ayant été *complètement* transformé par la putréfaction en sulfocyanate, la mise en lumière de ceux-ci constituant donc la seule preuve de l'empoisonnement.

*Méthodes de recherche des sulfocyanates dans les viscères utilisées jusqu'à ce jour.* — Les techniques utilisées jusqu'à ce jour nous semblent donc trop peu sensibles pour pouvoir être utilisées avec succès, notamment dans un cas d'intoxication par l'acide cyanhydrique ou les cyanures, où le dosage des sulfocyanates nous conduit à des grandeurs de l'ordre du milligramme.

*Méthode de Cuvier* (1). — Cuvier préconise la méthode suivante: Les organes à analyser doivent être divisés, puis triturés dans un mortier avec une petite quantité d'eau, de façon à faire une bouillie. On place les organes ainsi divisés dans une capsule et on ajoute deux fois leur poids de la solution suivante :

|                              |         |
|------------------------------|---------|
| Eau distillée .....          | 100 gr. |
| Acide chlorhydrique pur..... | 5 gr.   |

B. M. bouillant 30 minutes : on laisse refroidir, on met les organes et le liquide dans un appareil à déplacement ; on fait écouler le liquide. On épuise de nouveau les organes par deux fois avec la même solution chlorhydrique, on agite les liquides réunis avec du noir animal, et on filtre. Dans le liquide filtré, faire un titrage colorimétrique avec la réaction au perchlorure de fer.

Dans un cas d'empoisonnement par le sulfocyanure de mercure  $(\text{SCN})^2\text{Hg}$ , solubiliser au moyen du chlorure de sodium, et utiliser le dialyseur de Sigalas (2) ; la rapidité de l'osmose étant proportionnelle à la surface de la membrane du dialyseur, le papier parcheminé est façonné en forme de filtre à plis et placé dans un entonnoir entièrement immergé dans l'eau du vase extérieur, après avoir introduit dans le filtre à plis le liquide à dialyser. La dialyse a alors lieu. L'eau chargée des corps dialysés, plus dense, va au fond par la douille de l'entonnoir et se trouve remplacée par de l'eau nouvelle arrivant au contact du parchemin, en passant par dessus les bords supérieurs de l'entonnoir.

*Méthode de Dragendorff* (3) : D'après Dragendorff, la recherche des sulfocyanates dans les viscères se ferait certainement le mieux

---

(1) CUVIER : *Thèse Doctorat Pharmacie Bordeaux* 1901, p. 52.

(2) *Traité de Physique pharmaceutique*, 1900. (Voir références bibliographiques Th. CUVIER, p. 53).

(3) DRAGENDORFF : *Manuel de Toxicologie*, 2<sup>e</sup> édition française. Flavy, éditeur, Paris, 1886, p. 90.

en épuisant les matières suspectes avec de l'eau, exprimant le résidu, l'acidulant avec de l'acide chlorhydrique HCl, et ajoutant du chlorure ferrique : On obtient ainsi la coloration rouge sang du sulfocyanure de fer. La présence simultanée de mercure ferait songer à une intoxication par le sulfocyanure de mercure.

Toutes ces méthodes nous ont semblé bien primitives, car nous devons reconnaître aujourd'hui que la toxicologie est une science beaucoup plus complexe qu'on ne se l'était imaginé.

Nous avons montré combien était délicate la réaction d'identification des sulfocyanates par le perchlorure de fer : un certain nombre de substances atténuent, à différents degrés, l'intensité de la coloration ou la masquent même totalement, interdisant tout dosage colorimétrique. D'aussi nombreuses causes d'erreur ôtent à cette réaction beaucoup de sa valeur pratique.

Nous savons aussi combien il est difficile d'extraire un toxique des viscères, ceux-ci dissimulant le produit à ses réactions habituelles et formant une gangue organique emprisonnant fortement le poison.

Toutes ces raisons nous ont poussé à établir une méthode basée sur une extraction beaucoup plus puissante que la dialyse, et permettant la recherche des sulfocyanates au cours de la marche habituelle du tableau général.

**Méthodes personnelles :** Les méthodes que nous avons instituées effectuent la recherche des sulfocyanates en même temps que celle des autres poisons organiques : Hypnotiques — Glucosides — Alcaloïdes.

Nous donnerons d'ailleurs, un peu plus loin, le tableau général de la recherche de tous ces toxiques avec les modifications apportées.

*Première méthode :* C'est celle relative au tableau général : elle utilise initialement la technique de STAS-OTTO modifiée par OGIER (1).

Les opérations préliminaires étant effectuées (consulter le tableau général, page 38), l'expert toxicologue est en possession d'un résidu aqueux et acide que l'on soumet à l'action de différents solvants organiques : éther de pétrole, éther sulfurique en milieu acide et en milieu alcalin, chloroforme ou alcool amylique en milieu ammoniacal.

#### LES SULFOCYANATES ET L'ETHER DE PÉTROLE

Nous avons vérifié que les sulfocyanates ne sont pas enlevés d'une solution aqueuse acide ou alcaline par l'éther de pétrole. Celui-ci peut donc jouer le rôle purificateur qui lui est attribué dans différentes méthodes d'extraction des poisons organiques des viscères (STAS-OTTO-OGIER (1), DOURIS-VEILLERETTE (2).)

---

(1) OGIER : *Traité de Chimie toxicologique*. Octave Doin, éditeur, Paris, 1899, p. 506.

(2) DOURIS et VEILLERETTE : *Méthodes de recherche des poisons organiques en toxicologie. Thèse Doctorat Pharmacie Nancy 1934*, p. 56.

Voici d'ailleurs un tableau méflant en valeur le gros intérêt qu'il y a à faire soigneusement les épuisements par l'éther de pétrole :

|                                                                                                                                                                             |                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| (1) Substances enlevées par l'éther de pétrole au liquide aqueux et acide complètement privé d'alcool et contenant les tartrates d'alcaloïdes et autres poisons organiques. | Camphre.                                                                                      |
|                                                                                                                                                                             | ACIDE SALICYLIQUE : Coloration violette avec le perchlorure de fer $\text{Fe}^2\text{Cl}^6$ . |
|                                                                                                                                                                             | ACIDE BENZOIQUE : Précipité ocreux avec $\text{Fe}^2\text{Cl}^6$ .                            |
|                                                                                                                                                                             | Acide picrique.                                                                               |
|                                                                                                                                                                             | PHÉNOL : Coloration bleue avec $\text{Fe}^2\text{Cl}^6$ .                                     |
|                                                                                                                                                                             | Pilocarpine.                                                                                  |
|                                                                                                                                                                             | Capricine.                                                                                    |
|                                                                                                                                                                             | Principes provenant des racines d'hellébore.                                                  |
|                                                                                                                                                                             | Matières grasses.                                                                             |
|                                                                                                                                                                             | Matières résineuses.                                                                          |

#### LES SULFOCYANATES ET « L'ETHER ACIDE »

L'éther sulfurique en milieu acide enlève les sulfocyanates d'une solution aqueuse, mais par suite de la grande solubilité des sulfocyanates dans l'eau et de leur faible solubilité dans l'éther, cette extraction se fera partiellement et très incomplètement : des traces de sulfocyanates passeront et, dans des cas d'intoxications par les sulfocyanates eux-mêmes seulement (fortes doses), car nous avons vérifié que dans des cas d'intoxication cyanhydrique où les quantités d'acide sulfocyanique trouvé sont de l'ordre de fractions de milligramme, les sulfocyanates ne passaient pas dans « l'éther acide », même en quantité infime.

De toute façon, « l'éther acide » devra toujours être examiné avec soin, notamment l'essai n° 3 s'effectuant sur le résidu d'évaporation et qui consiste à lui ajouter cinq gouttes de perchlorure de fer officinal au 1/20.

---

(1) R. DOURIS : *Toxicologie moderne*. Vigot frères, éditeurs. Recherche des substances pouvant être enlevées par l'éther de pétrole, p. 82.

|                |                        |                                                                                                                                                               |
|----------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (1) ESSAI N° 3 | Coloration bleue       | { Résidu mou à odeur caractéristique. <i>Phénol</i> (poisons volatils).                                                                                       |
|                |                        | { Persistant à l'ébullition en présence de $\text{AuCl}_3$ , disparaissant par une goutte de $\text{SnCl}_2$ , réapparaissant par des traces d'acide azoteux. |
|                | Coloration rouge       | { <i>Acide méconique</i> (2).                                                                                                                                 |
|                |                        | { Passant dans l'éther par agitation, disparaissant par ébullition en présence d' $\text{AuCl}_3$ . <i>Acide sulfocyanique</i> .                              |
|                |                        | { Résidu non acide cristallin. <i>Antipyrine</i> .                                                                                                            |
|                | Coloration violette    | { Violette foncée : <i>Acide salicylique</i> .                                                                                                                |
|                |                        | { Violette fugace : <i>Pyramidon</i> .                                                                                                                        |
|                |                        | { Violette faible : <i>Aspirine</i> .                                                                                                                         |
|                | Précipité jaune ocreux | { <i>Acide benzoïque</i> .                                                                                                                                    |

En général, par suite du coefficient de partage, « l'éther acide » n'enlève aucune trace de sulfocyanate à la liqueur en expérience : il sera d'ailleurs toujours très aisé de s'en rendre compte par l'essai précédent.

#### LES SULFOCYANATES ET LES AUTRES SOLVANTS UTILISÉS DANS LA RECHERCHE DES POISONS ORGANIQUES (Méthode Stas-Otto-Ogier)

Nous avons vérifié que les sulfocyanates, quelle que soit la quantité en présence, ne passent, même à l'état de traces, ni dans « l'éther alcalin », ni dans le chloroforme ou l'alcool amylique en milieu ammoniacal.

#### RECHERCHE DES SULFOCYANATES

Elle se fera :

1° Soit sur le liquide aqueux et acide décanté après épuisement et purification par l'éther de pétrole, mais si cette opération nous

(1) R. DORRIS : *Toxicologie moderne*, p. 86 : examen de résidus laissés par l'évaporation de l'éther acide. Essai n° 3.

(2) Les réactions indiquées dans ce tableau pour l'acide méconique sont très utiles dans le cas d'un empoisonnement par l'opium, mais pour extraire sûrement l'acide méconique, il faut employer l'alcool amylique en milieu acidulé par l'acide sulfurique. A l'aide de la magnésie, on transforme, en méconate de magnésium soluble dans l'eau, l'acide méconique contenu en solution amylique.

donne, en ce qui concerne les sulfocyanates, des résultats rapides, elle n'est pas recommandée et doit même être évitée lorsqu'il faut rechercher tous les toxiques organiques, les commémoratifs n'appelant spécialement l'attention sur aucun d'eux.

2° Soit sur le liquide aqueux et ammoniacal décanté après épuisement par le chloroforme ou l'alcool amylique ; c'est là la phase essentielle de cette recherche des sulfocyanates ; elle se fait après celle de tous les autres poisons organiques, alcaloïdes, glucosides, hypnotiques, sans les gêner aucunement ; de plus, « l'éther acide » orientant l'expert dans l'énoncé de ses conclusions s'il a permis l'extraction partielle des sulfocyanates, devient un auxiliaire précieux de cette recherche et devra toujours être examiné avec soin.

De toute façon, chasser les traces de solvant pouvant se trouver intimement mêlées à la liqueur par évaporation douce, et donner au milieu, s'il ne l'a pas, une légère acidité.

Précipiter par un mélange de chaux et de carbonate de chaux ( $\text{CaO} + \text{CO}_2\text{Ca}$ ) à l'état de tartrate de calcium insoluble l'acide tartrique gênant ayant servi à l'acidification de la macération alcoolique initiale. Filtrer et redonner au filtrat, par quelques gouttes d'acide chlorhydrique dilué, une légère acidité.

La solution ainsi obtenue est suffisamment pure pour que la réaction d'identification des sulfocyanates par le perchlorure de fer puisse nous donner un résultat de valeur pratique très significative.

*(Ne jamais compléter la purification par l'emploi de « charbons activés ». Des essais nous ont montré que le « Noir Norit », en particulier, absorbait complètement les sulfocyanates : il faut donc éviter leur emploi).*

Si le perchlorure de fer a donné une réaction positive, introduire un volume connu de la liqueur en expérience dans l'appareil de CHELLE, ajouter le mélange chromique ( $\text{SO}_4\text{H}^2 + \text{CrO}_4\text{K}^2$ ), identifier le cyanure formé par la réaction du Bleu de Prusse et opérer le dosage par l'iodure d'argent ammoniacal titré.

Nous donnons d'ailleurs ci-après le tableau général d'analyse toxicologique concernant les poisons organiques, et dans lequel se trouvent précisément tous les détails de notre méthode de recherche des sulfocyanates. Cette méthode nous a semblé intéressante parce qu'elle fait désormais de l'acide sulfocyanique un élément normal des recherches habituellement envisagées au cours d'une expertise lorsque les commémoratifs ne fournissent aucune précision ; de plus, elle possède un caractère pratique indéniable à cause de sa sensibilité ; des expériences effectuées avec des doses de quelques milligrammes de sulfocyanate d'ammonium  $\text{SCN}(\text{NH}_4)$  pour 600 gr. de viscères, nous ont donné des résultats tout à fait encourageants.

*Deuxième méthode.* — Nous avons établi une technique de recherche des sulfocyanates en appliquant la méthode de CHELLE après élimination des matières albuminoïdes par l'acide métaphosphorique conseillé par différents auteurs.

Notre deuxième méthode prend donc pour base la *précipitation* des (1) matières albuminoïdes. Les défécants utilisés jusqu'à ce jour furent assez nombreux :

Acide trichloracétique (FLORENCE) (2) ; — Acide métaphosphorique : DENIGÈS (3), GRIGAUT (4), DOURIS (5) et VEILLERETTE (6) ; — Tanin (MAGNIN) (7) ; — Acétate ou sous-acétate de plomb : FRANÇOIS et MILLON (8), NOTTA et LUGAN (9) ; — Chlorure de baryum : CHERAMY et LAGARCE (10) ; — Chlorure de plomb (MAGNIN) (11) ; — Absorption par colloïdes minéraux (Alumine  $Al_2O_3$ ) formés au sein même de la masse des matières albuminoïdes (KOHN-ABREST (12) ; — Acide picrique (PAGET et DESODT (13).

De tous ces défécants, nous en avons peu retenu : tous conviendraient peut-être assez bien à l'extraction de l'acide sulfocyanique, mais nous avons voulu instituer une méthode pratique, non spécifique mais générale, et qui nous permettrait la mise en évidence non seulement de l'acide sulfocyanique, mais aussi de tous les poisons organiques et des alcaloïdes en particulier.

Or l'acide trichloracétique, en plus des inconvénients signalés précédemment, donne naissance à un trichloracétate d'alcaloïde plus ou moins insoluble dans la solution d'acide trichloracétique.

Le tannin passant dans les dissolvants utilisés, en particulier le chloroforme et l'alcool amylique, constitue une cause de souillure de l'alcaloïde.

L'acétate ou le sous-acétate de plomb, s'ils conviennent pour l'urine, sont très insuffisants pour les matières viscérales.

Le chlorure de plomb  $Cl^2Pb$  étant peu soluble dans l'eau, même à chaud, le procédé nécessite l'addition d'un grand volume de

---

(1) *Thèse VEILLERETTE. Pharmacie Nancy 1934, p. 48 : Méthodes de recherche des poisons organiques en toxicologie. (Emploi de l'acide métaphosphorique).*

(2) FLORENCE : *Bull. Soc. Chim. de France*, t. 41, pp. 1097 et 1242 ; 1927.

(3) DENIGÈ : Dosage du lactose dans les laits. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, t. 33, pp. 50 et 71 ; 1893.

(4) GRIGAUT et ZIZINE : *Bull. de la Soc. Chim. Biol.*, tome 4, p. 388 et p. 48 ; 1922.

(5) R. DOURIS, Ch. MONDAIN et BECK : *C. R. de la Soc. de Biologie*, tome 104, p. 347 ; 1930.

(5) R. DOURIS et BECK : *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. 107, p. 578 ; 1931.

(5) R. DOURIS et Mlle PLESSIS : *C. R. de la Soc. de Biologie*, tome 107 p. 576 ; 1931.

(6) R. DOURIS et G. VEILLERETTE : *Thèse Veillerette*, p. 56.

(7) MAGNIN : *Journal de Ph. et Ch.* [série 8], tome V, p. 316 ; 1927.

(8) FRANÇOIS : *Journal de Ph. et Ch.* [7<sup>e</sup> S.], t. 16, p. 241 ; 1917.

(9) NOTTA et LUGAN : *Journal de Ph. d'Anvers*, t. 44, p. 6 ; 1885.

(10) CHERAMY et LAGARCE : *Journ. de Ph. et Ch.* [8<sup>e</sup> S.], t. 42, p. 366 ; 1930.

(11) MAGNIN : *Journal Ph. et Ch.* [8<sup>e</sup> S.], t. 5, p. 319 ; 1927.

(12) E. OGIER : *Traité de Ch. toxicologique*, 2<sup>e</sup> édition, par E. KOHN-ABREST. Tome 2, p. 100 ; 1924.

(13) PAGET et DESODT : *Thèse Doct. Pharm.*, 1932, p. 116.

## Tableau général de recherche de poisons organiques : Alcaloïdes, Glucosides, Hypnotiques, Acides organiques (1)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1° Par l'éther de pétrole, qui complète la purification en enlevant des matières grasses, résineuses et colorées.</p> <p>2° Le liquide aqueux et acide décanté après traitement par l'éther de pétrole, est épuisé par de l'éther ordinaire.</p> <p>On désigne la solution éthérée obtenue sous le nom impropre « d'Ether Acide ».</p> <p>Concentrer cette solution éthérée et la répartir sur des verres de montre; achever l'évaporation au B. M.</p> <p>Cette deuxième partie de l'échantillon moyen B est introduite dans un matras avec son volume d'alcool à 95°. Versifier l'acidité et ajouter de l'acide tartrique s'il y a lieu.</p> <p>Chauffer vers 50-60° au B. M. durant 12 heures. Exprimer, filtrer et distiller dans le vide le liquide filtré.</p> <p>Le résidu est purifié par addition d'alcool, filtration, distillation dans le vide.</p> <p>Faire successivement 3 traitements semblables, dont le dernier à l'alcool absolu.</p> <p>Éliminer l'alcool par distillation dans le vide après addition d'une petite quantité d'eau.</p> <p>Le liquide aqueux et acide restant dans le ballon est épuisé successivement :</p> | <p>Dans le résidu d'évaporation de l'éther de pétrole, rechercher, s'il y a lieu :</p> <p>Par l'expérimentation physiol.</p> <p>Par réact. colorées (Fe<sup>2+</sup>Cl<sup>3</sup>)</p> <p>subst. phénoliques .....</p> <p>Par (CNK, etc.). Nitrophénols.</p> <p>Si résidu odorant, volatil....</p> <p>On y trouve aussi.....</p> <p>Graisses.</p> <p>Matières colorantes.</p> | <p>Examiner la toxicité du contenu d'un verre sur un poisson. Présence d'un toxique.</p> <p>Précipitant par R. des alcaloïdes.</p> <p>Action de NO<sup>2</sup>H col. violette.....</p> <p>Colchicine.</p> <p>Ne précipitant pas par R. génér. des alcaloïdes : si subst. amère et toxique .....</p> <p>Picrotoxine.</p> <p>Résidu toxique non alcaloïdique, Expér. physiologique sur le cœur de grenouille.....</p> <p>Digitaline et poisons glucosidiques cardiaques.</p> <p>Résidu délavé dans un peu d'huile et appliqué sur le bras possédant une action vésicante.....</p> <p>Cantharidine.</p> <p>Résidu repris par eau acidulée par HCl donne avec FeCl<sup>3</sup> color. rouge sol. dans éther.....</p> <p>Acide sulfocyanique.</p> <p>Résidu</p> <p>peu</p> <p>abondant.</p> <p>Résidu</p> <p>abondant</p> <p>ou cristallin</p> <p>Rechercher hypnotiques .....</p> <p>Véronals.</p> <p>Sulfonals.</p> <p>Rechercher subst. médicamenteuses diverses .....</p> <p>Antipyrine.</p> <p>Santonine.</p> <p>Caféine.</p> | <p>REMARQUES : A) Par suite de la loi du coefficient de partage, les sulfocyanates, étant beaucoup plus solubles dans l'eau que dans l'éther, ne passeront dans « l'éther acide » qu'à l'état de traces toujours facilement caractérisables, et seulement dans le cas de fortes doses : La présence de sulfocyanates dans « l'éther acide » élimine toute idée d'intoxication cyanhydrique et donne déjà à l'expert une précieuse indication pour ses conclusions (intoxication par les sulfocyanates eux-mêmes ou par le cyanure mercurique (CN)<sup>2</sup>Hg, un polysulfure ayant été donné comme antidote).</p> <p>B) Si les commémoratifs donnent un préjugé à l'expert et préconisent la recherche des sulfocyanates, l'expert peut, après épuisement à l'éther de pétrole, diviser le liquide aqueux et acide restant en deux parties :</p> <p>2/3 pour la recherche des alcaloïdes, glucosides ou autres poisons organiques ;</p> <p>1/3 pour la recherche spéciale des sulfocyanates en lui appliquant directement la technique décrite au chapitre 5° de ce tableau d'analyse.</p> | <p>Premier verre de montre</p> <p>Résidu transformé en chlorhydrate par HCl au 1/20. Essai des R. généraux des alcaloïdes. Pré-sence d'un.....</p> <p>Alcaloïde.</p> <p>Deuxième verre de montre</p> <p>Essai physiologique sur un poisson pour voir si.....</p> <p>Alcaloïde toxique.</p> <p>Rechercher encore un alcaloïde partiellement extrait, la.....</p> <p>Colchicine.</p> <p>Sur les autres verres de montre</p> <p>Rechercher les alcaloïdes courants toxiques par les réactions spéciales .....</p> <p>Atropine.</p> <p>Cocaine.</p> <p>Brucine.</p> <p>Strychnine.</p> <p>Vératrine.</p> <p>Ergotinine.</p> <p>Aconitine.</p> <p>Quinine, etc....</p> <p>Rechercher les alcal. peu toxiques.</p> <p>Rechercher les subst. alcaloïdiques ou basiques, liquides et volatiles.</p> <p>Conine.</p> <p>Nicotine.</p> <p>Aniline.</p> <p>Rechercher le liquide</p> <p>extractif sur 3 verres</p> <p>spécialement.....</p> <p>Strychnine.</p> <p>Morphine.</p> | <p>1° Le liquide tiède alcalinisé par NH<sup>3</sup> est épuisé à nouveau par du CHCl<sup>3</sup> ou de l'alcool amylique..</p> <p>5° Après décantation du chloroforme ou de l'alcool amylique, le liquide légèrement ammoniacal est additionné d'HCl ou de NO<sup>2</sup>H, de façon à passer en milieu légèrement acide.</p> <p>On soumet la solution ainsi obtenue à une douce température, de façon à éliminer par évaporation les dernières traces de solvant qui auraient pu rester en contact avec elle.</p> <p>Après refroidissement, on traite cette solution par un mélange de chaux et de carbonate de chaux, qui précipite l'acide tartrique ayant servi à l'acidification à l'état de composé calcique insoluble. L'acide tartrique masque, en effet, la coloration rouge du sulfocyanate ferrique.</p> <p>Le liquide de filtration obtenu, acidifié, est suffisamment purifié : en tous cas, ne jamais compléter cette purification par l'emploi de charbons actifs et notamment de « Noir Norit », qui absorbent totalement les sulfocyanates.</p> <p>Sur une partie aliquote, effectuer l'identification des sulfocyanates par FeCl<sup>3</sup> (coloration rouge).</p> <p>Si résultat positif, introduire un volume connu du liquide aqueux et acide dans l'appareil de CHELLE, avec SOH<sup>2</sup> à 50 % + CrOK<sup>3</sup> à 20 % : entraînement par courant d'air privé de CO<sup>2</sup> dans KOH N/10. Identifier CNH par la réaction au Bleu de Prusse et doser par l'IAG ammoniacal.</p> <p>On a ainsi opéré la recherche de.....</p> | <p>La deuxième partie de « l'échantillon moyen » B représentant le 1/5 de la totalité des organes, est destiné à la recherche des poisons organiques.</p> <p>Acides organiques</p> <p>Hypnotiques</p> <p>Glucosides</p> <p>Alcaloïdes.</p> <p>l'ion sulfocyanique.</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|



solution défécante pour éliminer les protéines : il y a donc une dilution considérable très gênante et qu'il faut éviter.

Le chlorure de baryum  $\text{Cl}^2\text{Ba}$  n'a pas été utilisé comme défécant proprement dit : il servait dans la méthode STAS-OTTO-OGIER, à débarrasser la solution provenant de la reprise par l'eau du résidu de l'évaporation de l'alcool tartrique, des lipoides, acides gras et sels biliaires, dont les qualités émulsionnables rendent difficile l'épuisement par les solvants volatils.

Quant à l'acide picrique, que nous avons recommandé pour le sang, il doit être rejeté lorsqu'il s'agit des viscères : Il n'est certes pas une substance gênant la caractérisation des sulfocyanates, mais son pouvoir défécant nous a semblé bien faible et il a surtout l'inconvénient d'être le réactif de certains alcaloïdes (précipitation de la cocaïne : picrate de cocaïne).

Nous n'avons donc retenu de tous ces défécants que l'acide métaphosphorique, qui nous a donné des résultats excellents par simple application de la méthode DOURIS-VEILLERETTE, dont il est la base, mais qui nous a obligé à quelques manipulations spéciales pour la caractérisation de l'ion sulfocyanique.

*Technique opératoire de cette deuxième méthode :* 100 gr. de matières viscérales sont additionnées de 0 gr. 01 de sulfocyanate d'ammonium  $\text{SCN}(\text{NH}^4)$ , puis divisés très finement au hachoir ; le hachis est introduit dans un matras avec un égal volume d'alcool à 95°, après avoir acidifié par 2 ou 3  $\text{cm}^3$  de solution saturée d'acide tartrique. Le tout fut mis à digérer au bain-marie à 60° pendant 12 heures, puis filtré à chaud avec expression. La liqueur alcoolique obtenue, abandonnée au refroidissement pendant 24 heures, est à nouveau filtrée sur filtre mouillé, ce qui la débarrasse d'une grande partie de ses matières viscérales. Nous l'avons ensuite distillée au bain-marie vers 40° sous pression réduite et, lorsque le résidu ne fut plus que d'une dizaine de centimètres cubes, nous avons ajouté 50  $\text{cm}^3$  d'eau distillée et poussé encore un peu la distillation de façon à chasser toute trace d'alcool.

Nous nous trouvons donc en présence d'une solution aqueuse et acide contenant des tartrates d'alcaloïdes ou autres poisons organiques, ainsi qu'une forte proportion de matières albuminoïdes. Nous ajoutons alors 10  $\text{cm}^3$  de solution de métaphosphate de sodium à 10 % et 1  $\text{cm}^3$  d'acide chlorhydrique pur et agitons vivement trois minutes avec un agitateur.

(1) La défécation est immédiate, le mélange prend un aspect caséux et les matières protéiques précipitées ne tardent pas à se déposer alors que surnage un liquide clair. Une filtration nous permet ainsi d'obtenir un liquide limpide et très légèrement coloré en jaune, sur lequel une nouvelle addition d'acide métaphosphorique ne produit plus de précipitation sensible.

Nous sommes donc en présence, après défécation, d'une solution

---

(1) G. VEILLERETTE : *Thèse Doctoral Pharmacie Nancy* 1934, p. 56.

aqueuse métaphosphorique renfermant les différents poisons organiques, laquelle correspond à la solution tartrique de la méthode d'OGIER, lorsque dans celle-ci on a chassé pour la dernière fois l'alcool par distillation sous pression réduite.

Il suffit ensuite d'épuiser successivement la liqueur par l'éther de pétrole, l'oxyde d'éthyle en milieu acide puis en milieu alcalinisé par le bicarbonate de sodium, le chloroforme et l'alcool amylique : l'on aura ainsi achevé une purification initiale peut-être insuffisante et extrait la majeure partie des toxiques, alcaloïdes, glucosides, certains acides organiques.

Il reste alors, après décantation, une liqueur aqueuse et ammoniacale qui va servir à l'identification et au dosage des sulfocyanates.

Mais, dans cette méthode, une précaution spéciale doit être prise : l'acide métaphosphorique masque totalement la coloration rouge sang du sulfocyanate ferrique : il faut l'éliminer. On tire profit du milieu ammoniacal dans lequel on se trouve après les épuisements successifs pour, les dernières traces de ces solvants ayant été chassées par évaporation, ajouter un excès de chlorure de calcium en solution concentrée : l'acide métaphosphorique est précipité.

Filtrer et vérifier que le filtrat ne précipite plus par addition de chlorure de calcium. Nous appliquons ensuite au filtrat le même processus que celui décrit pour la méthode précédente : élimination de l'acide tartrique par le mélange chaux et carbonate de chaux, identification des sulfocyanates par le perchlorure de fer et application de la technique de CHELLE.

## CHAPITRE VII

### **Recherche des sulfocyanates dans l'organisme. Les barbituriques peuvent-ils engendrer dans l'organisme, post mortem, des dérivés sulfocyanés.**

*Généralités.* — Peut-il y avoir formation de sulfocyanures dans des organes putréfiés par dégradation des uréides hypnotiques dérivés de la malonylurée.

De nombreuses expériences de laboratoire nous permettent d'infirmier certains faits reconnus à l'heure actuelle.

#### *Principe de la méthode de Chelle (1).*

La méthode employée est celle de CHELLE, à laquelle nous n'avons apporté de modifications que dans le montage de l'appareil. Pour la recherche de l'acide cyanhydrique, soit dans les viscères, soit dans le sang, selon le procédé classique, pour le libérer de la gangue organique, on fait macérer les organes dans l'eau tartrique, puis on distille, et dans le distillat on recherche l'acide cyanhydrique. Mais ce procédé de distillation après acidification tartrique du milieu est inapplicable dans le cas de grande dilution, l'acide cyanhydrique étant loin de passer dans les toutes premières portions du distillat, ce qui amoindrit la sensibilité des méthodes employées pour l'identifier ou en faire le dosage.

Ce procédé donne d'excellents résultats lorsqu'on se trouve en présence de quantités assez notables d'acide cyanhydrique et lorsqu'on n'est pas limité par le volume de liquide à distiller, mais il est à éviter dans une recherche de traces d'acide cyanhydrique CNH en milieu complexe ; de plus, en cas de présence de sulfocyanates, par distillation, même avec un bon déflegmateur, on ne peut entraîner qu'une très faible partie d'acide sulfocyanique SCNH, mais il y a toujours, malgré tout, des pertes devant être attribuées à la formation d'acide persulfocyanique, favorisée par la chaleur et l'acide sulfurique  $\text{SO}_3\text{H}^2$ .

CHELLE et ses collaborateurs, au contraire, trouvèrent que, par l'action suffisamment prolongée et rapide d'un courant d'air traversant le milieu complexe essayé, on pouvait complètement débarrasser ce milieu de toute trace d'acide cyanhydrique, et retenir ce dernier dans une solution de potasse KOH.

C'est ce qu'on réalise facilement à l'aide d'un barboteur spécial, qui permet de diminuer la quantité de solution alcaline réceptrice

---

(1) Recherche et dosage de traces d'acide cyanhydrique dans un milieu complexe, p. 40 ; Recherche et dosage d'acide sulfocyanique dans un milieu complexe, p. 150 : *Bull. Soc. Ph. Bordeaux*, 1918-1920.

Sur la transformation d'acide cyanhydrique en acide sulfocyanique au cours de la putréfaction cadavérique. Exp. in vitro. *C. R. Ac. Sc.*, 1919, n° 17, p. 726.

Recherche d'acide cyanhydrique dans un cas d'empoisonnement. Sa transformation *post mortem* en acide sulfocyanique. *Ibidem*, n° 18, p. 852.

Recherche et dosage de traces d'acide cyanhydrique et d'acide sulfocyanique dans un milieu complexe. *Ibidem*, n° 21, p. 973.

jusqu'à 1 cm<sup>3</sup> en opérant sur un volume de 50 cm<sup>3</sup> de liquide déféqué et en y faisant passer pendant trois heures un courant d'air à la vitesse de 20 à 25 litres à l'heure.

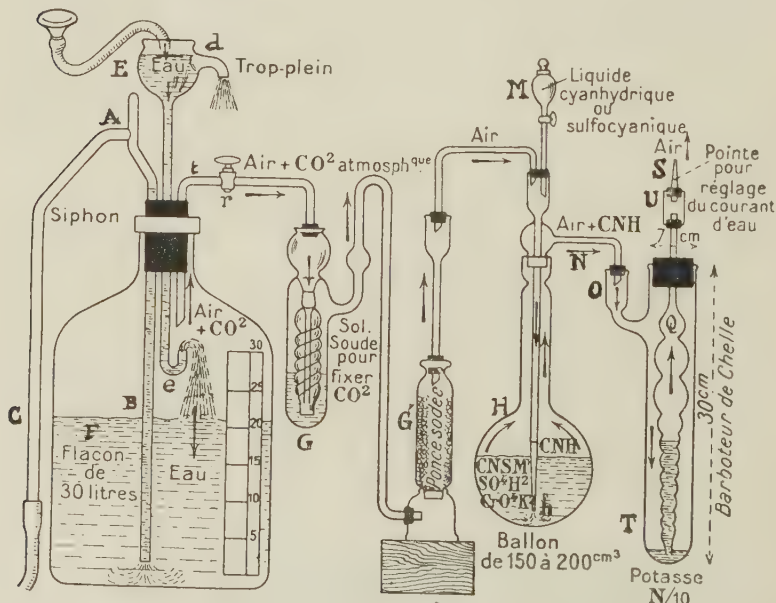
La recherche des sulfocyanates se fait aussi très aisément : en milieu acide, sous l'action d'un oxydant approprié, le groupement SCN passe à l'état de CN : CHELLE a tiré parti de cette propriété pour doser l'ion sulfocyanogène SCN existant dans le produit essayé, en appliquant le procédé décrit pour doser des traces d'acide cyanhydrique dans un milieu complexe ; il suffit d'ajouter au liquide 5 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique à 50 % et un excès de chromate de potassium, et de faire ensuite passer le courant d'air dans les conditions indiquées.

Dans le cas d'un mélange de dérivés cyanés et sulfocyanés :

1° On acidule 50 cm<sup>3</sup> du liquide avec 5 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique SO<sup>4</sup>H<sup>2</sup> à 50 % et l'on entraîne l'acide cyanhydrique CNH des cyanures dans un volume V de potasse décinormale.

2° On ajoute ensuite à la solution complexe un excès de chromate de potassium CrO<sup>4</sup>K<sup>2</sup>, et on entraîne l'acide cyanhydrique correspondant au sulfocyanate dans un volume V' de potasse N/10 (l'acide sulfocyanique n'est pas déplacé par l'acide sulfurique).

Sur ces solutions alcalines, on effectue recherche et dosage de l'acide cyanhydrique CNH.



*Description de l'appareil de Chelle.* — Voici la description de l'appareil de CHELLE lui-même, à la suite de laquelle nous mentionnerons les améliorations apportées :

Un grand flacon ou une bonbonne d'une trentaine de litres F

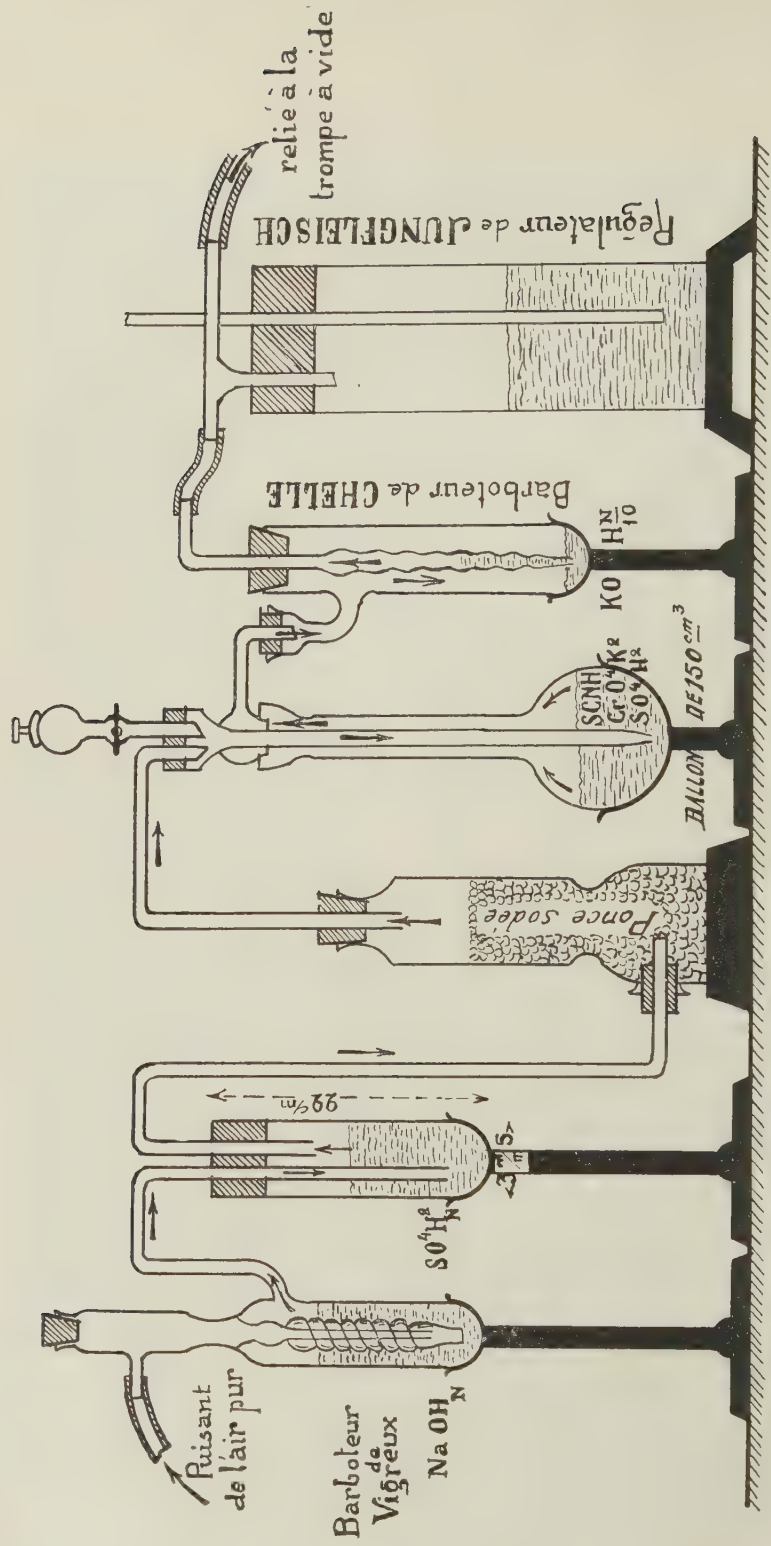
est bouché par un flacon à trois trous. L'un donne passage à la douille d'un entonnoir E par lequel arrive l'eau (cette eau, remplissant le flacon F, en chassera l'air dans les barboteurs). Il est muni d'une tubulure latérale d, qui servira de trop-plein; enfin, à l'extrémité de la douille, on a fixé un tube recourbé e. On constitue ainsi un système grâce auquel l'eau qui s'écoulera en F aura toujours une pression constante. Au second trou est fixé le siphon BAC et, par le troisième, passe le tube t qui conduira l'air expulsé du ballon dans le barboteur (de Vigreux) G, renfermant une solution de soude, puis dans l'éprouvette à dessiccation G', contenant de la ponce sodée, de manière à bien retenir l'anhydride carbonique CO<sup>2</sup>. (Il y a grand intérêt à priver l'air de gaz carbonique, sinon ce gaz pourrait saturer la solution de potasse N/10 du barboteur récepteur T, et compromettrait l'opération, l'anhydride carbonique déplaçant l'acide cyanhydrique des cyanures alcalins). L'air ainsi purifié arrive en h, le plus près possible du fond du ballon H, où l'on introduit par l'intermédiaire de la boule à brome M le liquide cyanhydrique à examiner (ballon H bouché à l'émeri de 150 à 200 cm<sup>3</sup> au maximum). Le courant gazeux passe ensuite par le tube à dégagement N et vient barboter dans une solution de potasse, qui capte tout l'acide cyanhydrique contenu primitivement dans le liquide du ballon H et entraîne par l'air.

Il est indispensable, pour bien capter l'acide cyanhydrique CNH, d'avoir un excellent barbotage dans la solution alcaline; de plus, il est des cas où le volume de cette solution devra être très petit, aussi CHELLE conseille-t-il l'usage du barboteur démontable qu'il a imaginé.

Il consiste essentiellement en un gros tube à essai T de 30 cm. de long sur 7 cm. de diamètre, avec une tubulure latérale O pour l'adaptation au tube à dégagement N du ballon, et à l'extrémité obturée par un bouchon percé d'un trou. A ce bouchon est fixée la pipette hélicoïdale Q, qui vient plonger le plus près possible du fond du tube T. Dans le tube T on met la solution captante alcaline, le courant d'air exerçant pression fait remonter ce liquide dans la pipette hélicoïdale Q, où le barbotage se produira. L'extrémité de cette pipette hélicoïdale (extrémité supérieure) est munie d'un dispositif en verre U pour faciliter la fixation d'un tube effilé S qui permet, suivant le calibre de son orifice externe, de régler l'écoulement en F à la volonté de l'expérimentateur (25 litres à l'heure).

*Fonctionnement.* — On met dans le tube T le volume de solution de potasse KOH dans lequel on veut capter l'acide cyanhydrique, on bouche ce tube en ayant soin que la pipette hélicoïdale vienne tout à fait au fond, puis on le fixe au tube à dégagement du ballon N; l'appareil est alors prêt à fonctionner; on ouvre le robinet R, l'eau s'écoule dans le flacon F, puis l'on voit l'air chassé dans le barboteur G en même temps que le niveau s'élève dans l'entonnoir E jusqu'au trop-plein d; à partir de ce moment, l'eau s'écoule en F sous pression constante.

Pour s'assurer de l'étanchéité de l'appareil, on obture avec la pulpe de l'index l'extrémité du tube effilé S; l'eau ne doit plus



Appareil pour la recherche de l'acide cyanhydrique et de l'acide sulfocyanique (technique de CHELLE) avec modifications personnelles.

alors s'écouler dans le flacon F, et dans le barboteur G il ne doit plus y avoir de courant gazeux, ce qui montre que l'appareil n'a aucune fuite. On ferme alors le robinet r, puis, par l'intermédiaire de la boule à brome M et du robinet r', on fait arriver dans le ballon H le liquide à examiner additionné de 5 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique à 50 %. Le robinet r' étant fermé, on ouvre le robinet r, l'appareil est en marche ; on laisse ainsi passer le courant d'air pendant trois heures ; au bout de ce temps, on peut considérer l'opération comme terminée, on ferme, on détache la pipette hélicoïdale et on décante la solution de potasse, dans laquelle on caractérisera et dosera l'acide cyanhydrique. Grâce à cet appareil et à ce mode opératoire, CHELLE a pu entraîner 0 mgr. 01 d'acide cyanhydrique contenu dans 50 cm<sup>3</sup> de liquide placé en H et les capter en T dans 1 cm<sup>3</sup> de potasse, pour pouvoir effectuer avec succès la réaction au Bleu de Prusse (limite 0 mgr. 0075 d'acide cyanhydrique CNH dans 1 cm<sup>3</sup>).

*Modifications apportées.* — Nous avons modifié cet appareil comme le montre la figure 2.

Il comprend :

1° Un barboteur de Vigreux renfermant de la soude normale et destiné à décarbonater l'air utilisé.

2° Un tube de 22 cm. de long, de 3 cm. 5 de diamètre, renfermant de l'acide sulfurique normal SO<sup>4</sup>H<sup>2</sup> N.

3° Une éprouvette à dessiccation contenant de la ponce sodée.

4° Un ballon de CHELLE à long col et dans lequel on place le matériel en expérimentation.

5° Le barboteur de CHELLE, lequel est relié à une trompe à vide par l'intermédiaire d'un régulateur de JUNGLEISCH, destiné à régulariser le courant d'air qui balaiera tout l'appareil et aura été déshydraté et privé d'anhydride carbonique lors de son passage en 1, 2, 3.

Cet emploi de la trompe a le gros avantage de remplacer et d'éviter l'utilisation du flacon-siphon de CHELLE, peu maniable et coûteux. L'entraînement se fait très régulièrement ; nous avons opéré dans les mêmes conditions que CHELLE, c'est-à-dire en tenant compte des trois facteurs importants : température, celle du laboratoire, 20° ; vitesse et durée du courant d'air, 3 heures à raison de 25 litres à l'heure.

Les expériences que nous avons réalisées à l'aide de cet appareil ont porté sur : urine, sang, matières viscérales.

*Identification de l'acide cyanhydrique.* — Nous avons utilisé la réaction du Bleu de Prusse très sensible selon le mode opératoire de CHELLE. Le principe est simple :

Les cyanures alcalins traités par les sels ferreux sont transformés en ferrocyanures et ces derniers, sous l'action des sels ferriques, donnent le Bleu de Prusse.

*Technique* : Mettre dans un tube à essai 1 cm<sup>3</sup> de solution cyanurée alcaline et une goutte de phtaléine, ajouter goutte à goutte de l'acide sulfurique normal jusqu'à décoloration, revenir

à teinte rouge, donc à un degré très faiblement alcalin, en ajoutant quelques gouttes d'une solution saturée de borate de soude ; ajouter alors une goutte de solution de sulfate ferreux à 2 %, agiter et attendre trois à quatre minutes ; il faut qu'après addition du sulfate ferreux l'alcalinité du milieu persiste, ce qui est indiqué par la phthaléine. Acidifier ensuite par 4 à 5 gouttes d'acide chlorhydrique pur. On obtient ainsi une teinte bleue intense et immédiate avec 0 mgr. 1 et 0 mgr. 05 d'acide cyanhydrique ; au bout de quelques minutes, on perçoit une teinte bleue très nette avec 0 mgr. 01 d'acide cyanhydrique dans la prise d'essai. La limite de cette réaction peut d'ailleurs être poussée beaucoup plus loin, grâce à une petite modification : après 30 minutes environ, la teinte bleue a atteint son maximum d'intensité ; si on ajoute alors dans le tube une goutte de solution de chlorure de baryum  $\text{BaCl}_2$ , le sulfate de baryum  $\text{SO}_4\text{Ba}$  qui se forme entraîne avec lui toute la matière colorante ; avec 0 mgr. 005, le précipité est bleu azur.

*Dosage de l'acide cyanhydrique.* — Nous avons utilisé le réactif à l'iodure d'argent ammoniacal, que CHELLE conseille de préparer de la façon suivante :

Nitrate d'argent N/1000 : 10  $\text{cm}^3$  + ammoniacque : 2 $\text{cm}^3$  + 5 gouttes solution d'iodure de potassium à 10 %, agiter et ajouter ensuite eau distillée Q. S. pour 100  $\text{cm}^3$ .

1  $\text{cm}^3$  de cette solution correspond à 0 mgr. 0054 d'acide cyanhydrique.

*Technique* : Dans un flacon à faces parallèles, on introduit 1  $\text{cm}^3$  de solution à doser et, en se plaçant sur un fond noir, on ajoute le réactif  $\text{cm}^3$  par  $\text{cm}^3$  jusqu'à apparition d'un louche bleuâtre persistant : soit n le nombre de  $\text{cm}^3$  employé, la quantité d'acide cyanhydrique en milligramme dans la prise d'essai sera :

$$(n - x) \times 0.0054.$$

x étant un facteur de correction qui correspond à la quantité de réactif argentique nécessaire pour percevoir le louche.

En effet : si : a = volume du liquide alcalin cyanuré introduit dans la prise d'essai,

n = volume en  $\text{cm}^3$  d'iodure d'argent nécessaire pour obtenir l'opalescence.

$$a + n = 5 \quad x = 0,3$$

$$a + n = 10 \quad x = 0,5$$

$$a + n = 15 \quad x = 0,7$$

$$a + n = 20 \quad x = 1$$

*Identification et dosage des barbituriques* (Cas d'empoisonnements par les véronalides). — Dans un certain nombre de nos expériences, nous avons dû également mettre en évidence et doser les barbituriques : Pour cela, nous avons utilisé la méthode PAGET et DESODT (1), applicable au sang et à l'urine.

---

(1) DESODT : *Thèse Doctorat Pharmacie Nancy 1932*, p. 83.

Prendre 50 cm<sup>3</sup> de sang, les verser dans un ballon jaugé de 500 cm<sup>3</sup>, y ajouter 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et XX gouttes d'acide acétique ; agiter ; additionner le mélange de 50 cm<sup>3</sup> ferrocyanure de potassium à 15 % ; mélanger, ajouter ensuite 50 cm<sup>3</sup> de solution d'acétate de zinc à 11.2 % ; mélanger énergiquement, compléter à 500 cm<sup>3</sup>, agiter vivement et longuement, filtrer. On obtient d'emblée un liquide limpide et incolore ; vérifier son acidité et, au besoin, l'obtenir par quelques gouttes d'acide acétique ; mettre la totalité du filtrat dans une grande ampoule à décantation, ajouter sans mélanger 75 cm<sup>3</sup> d'éther sulfurique, mélanger avec précaution d'abord, puis plus vivement ensuite, au bout de quelques minutes soutirer lentement la portion aqueuse ; décanter avec beaucoup de soin, en la versant par l'ouverture supérieure de l'ampoule, la solution éthérée dans un ballon qui sera ensuite bouché ; refaire ensuite successivement 4 épuisements éthérés du filtrat sanguin, employer chaque fois 75 cm<sup>3</sup> d'éther et recueillir toutes les solutions éthérées dans le ballon précédent. Dessécher les solutions éthérées sur sulfate de soude anhydre, prolonger le contact 20 minutes après quelques agitations souvent répétées, filtrer l'éther sur coton dans un grand erlenmeyer ; exprimer le coton, distiller l'éther au B. M. ; traiter le résidu obtenu par l'alcool bouillant (10 à 20 cm<sup>3</sup> d'alcool suivant l'importance du dépôt), maintenir l'erlenmeyer au B. M. pendant quelques minutes, filtrer la solution alcoolique et recueillir le filtrat dans une capsule tarée ; évaporer la solution au B. M.

Deux éventualités sont alors possibles :

1° Le résidu est blanc ; peser la capsule ; un calcul très simple permet de remonter au taux de barbiturique par litre de sang.

2° Le résidu est coloré ; le reprendre par 25 à 50 cm<sup>3</sup> d'eau bouillante ; y ajouter quelques grammes de noir animal finement pulvérisé, maintenir en contact 20 minutes, filtrer, évaporer la solution aqueuse ; le résidu est alors fréquemment incolore.

Sur le résidu ainsi obtenu après pesée, nous avons toujours effectué les réactions d'identification, notamment la réaction de W. PARRI (1) modifiée par DESODT.

*Mode opératoire* : 2 ou 3 cm<sup>3</sup> solution alcoolique de barbiturique + 1 goutte solution azotate de cobalt à 10 % + 1 goutte solution de cyanure de potassium décijnormale, agiter et ajouter 1 goutte d'ammoniaque dilué au dixième : on obtient une coloration variant du rose au rouge groseille, suivant la concentration barbiturique de la solution envisagée ; nous avons utilisé cette réaction parce qu'elle s'applique à tous les barbituriques.

Lorsqu'il nous a semblé intéressant de voir quel composé de la série se trouvait en expérience, nous avons opéré une identification immédiate par microcristalloscopie, selon le procédé de DENIGÈS (2) :

« Si, au centre d'une lame de verre, on dissout dans l'ammo-

---

(1) PARRI W. BELL : *Chem. Farm.*, t. LXIII, p. 401 ; 1924.

(2) DENIGÈS : *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1929, p. 165 et suivantes.

niacque dilué une petite quantité d'un dérivé barbiturique pulv. et qu'ensuite on ajoute une gouttelette d'acide sulfurique dilué au dixième, le dérivé barbiturique se sépare de la solution ammoniacale sous forme de cristaux qui, vus au microscope, présentent un aspect différent et caractéristique pour chaque composé ; c'est ainsi qu'il nous a été donné d'observer des formes en feuilles de fougère (véronal), en oursin (gardénal), de larges lamelles hexagonales et même des groupements rappelant ceux du cholestérol hydraté (dial).

#### PARTIE EXPÉRIMENTALE

*Expériences réalisées au laboratoire.* — Avec l'emploi de toutes les méthodes précédemment indiquées, nous avons réalisé les expériences suivantes :

1° Expériences réalisées *in vitro* en reprenant très exactement les travaux de Mlle VILLARD (1), c'est-à-dire en opérant sur du sang de porc et avec les mêmes concentrations barbituriques.

Nous nous sommes procurés deux litres de sang de porc, répartis de la façon suivante dans quatre récipients cylindriques de un litre de capacité.

250 cm<sup>3</sup> sang pur dans récipient A = liquide A.

500 cm<sup>3</sup> sang dans récipient B, auquel on ajoute 100 cm<sup>3</sup> d'une solution très légèrement alcaline de véronal à 1 % = liquide B.

500 cm<sup>3</sup> sang dans récipient C, auquel on ajoute 100 cm<sup>3</sup> d'une solution très légèrement alcaline de dial à 1 % = liquide C.

500 cm<sup>3</sup> sang dans récipient D, auquel on ajoute 100 cm<sup>3</sup> d'une solution légèrement alcaline de gardénal à 1 % = liquide D.

Le premier jour (le 3 novembre), sur 60 cm<sup>3</sup> des liquides B, C, D, nous avons déterminé la dose exacte de barbiturique en expérience en utilisant le procédé PAGET et DESODT ; nous avons trouvé, compte tenu de la dilution apportée par l'eau de dissolution de l'hypnotique :

Liquide B : 0,74 véronal pour 500 de sang.

Liquide C : 0,70 dial pour 500 de sang.

Liquide D : 0,79 gardénal pour 500 de sang.

Ce même jour, nous avons expérimenté le liquide A, sang pur, et recherché la présence de « l'acide cyanhydrique libre » d'abord, de « l'acide sulfocyanique » ensuite, sur 20 cm<sup>3</sup> de ce liquide : la réaction du Bleu de Prusse s'est révélée négative.

Le troisième jour, recherche d'acide cyanhydrique HCN et d'acide sulfocyanique SCN<sup>+</sup>H sur 24 cm<sup>3</sup> du liquide B, sang + véronal : les résultats ont été négatifs.

Le quatrième jour, recherche d'HCN et de SCN<sup>+</sup>H sur 24 cm<sup>3</sup> du liquide C, sang + dial : les résultats furent également négatifs.

Le cinquième jour, recherche d'HCN et de SCN<sup>+</sup>H sur 24 cm<sup>3</sup> du liquide D, sang + gardénal : résultats négatifs.

---

(1) Mlle VILLARD : Présence ou formation de sulfocyanures dans l'organisme humain. leur importance en matière d'expertises toxicologiques  
*Thèse Doctorat Pharmacie Montpellier 1930.*

Le 13 novembre, le 20, le 1<sup>er</sup> décembre, puis le 20, c'est-à-dire 10, 17, 27 et enfin 47 jours après la mise en expériences, nous avons réalisé de nouvelles séries de dosages et recherches identiques aux précédentes.

Les résultats en sont exprimés dans le tableau suivant :

| Sang pur             | Sang + véronal       | Sang + dial          | Sang + gardénal      | Dosage<br>du<br>barbitur. | Acide<br>sulfocyanique<br>SCNH | Acide<br>cyanhydrique<br>CNH |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| 1 <sup>er</sup> jour | 1 <sup>er</sup> jour | 1 <sup>er</sup> jour | 1 <sup>er</sup> jour | 0,74<br>0,70<br>0,79      | 0                              | 0                            |
|                      | 3 <sup>e</sup> jour  | 4 <sup>e</sup> jour  | 5 <sup>e</sup> jour  |                           | 0                              | 0                            |
| 10 <sup>e</sup> jour | 11 <sup>e</sup> jour | 12 <sup>e</sup> jour | 13 <sup>e</sup> jour |                           | 0                              | 0                            |
| 17 <sup>e</sup> jour | 18 <sup>e</sup> jour | 19 <sup>e</sup> jour | 20 <sup>e</sup> jour |                           | 0                              | 0                            |
| 27 <sup>e</sup> jour | 28 <sup>e</sup> jour | 29 <sup>e</sup> jour | 30 <sup>e</sup> jour |                           | 0                              | 0                            |
| 47 <sup>e</sup> jour | 48 <sup>e</sup> jour | 49 <sup>e</sup> jour | 50 <sup>e</sup> jour | 0,65<br>0,65<br>0,68      | 0                              | 0                            |

De résultats négatifs aussi constants, nous n'avons voulu tirer aucune conclusion sans nous assurer du parfait état de marche de notre appareil et de son rendement.

Pour cela, nous avons pris 20 cm<sup>3</sup> de sang pur auquel nous avons ajouté 10 cm<sup>3</sup> de solution de sulfocyanate de potassium N/100, c'est-à-dire 9 milligr. 7 de sulfocyanate de potassium SCNH. Après défécation et expérimentation dans l'appareil de CHELLE modifié par nous, le dosage des cyanures dans la solution alcaline réceptrice nous a donné 2 milligr. 5 en acide cyanhydrique, soit à peu près 9 milligr. en sulfocyanate de potassium.

Cette expérience, en montrant le parfait rendement de l'appareil, donnait donc toute sa valeur aux résultats précédents.

D'ailleurs, d'autres et nombreux essais concernant la recherche de l'acide sulfocyanique dans du sang humain additionné de véronal, avaient été tentés par Mlle PLESSIS. Dans ses expériences, elle utilisa l'appareil de CHELLE sans modification aucune (emploi du flacon-siphon de CHELLE), le courant d'air exempt d'anhydride carbonique CO<sup>2</sup> et entraînant l'acide cyanhydrique formé résultant

non pas d'une aspiration, comme dans notre méthode, mais d'une compression. Cette technique opératoire n'eut pas de résultats plus heureux que la nôtre et, après trois mois de travaux, Mlle PLESSIS n'avait pu mettre en évidence la moindre trace d'acide sulfocyanique.

2° Nous avons réalisé d'autres expériences *in vitro* en opérant, cette fois, sur des matières viscérales. Nous avons utilisé les viscères d'une expertise provenant d'exhumation, nous étions donc dans des conditions idéales de putréfaction.

70 grammes de matières ont été hachées et broyées :

1° 40 gr. matières + volume égal d'eau + 4 cm<sup>3</sup> d'acide phosphorique PO<sup>3</sup>H<sup>3</sup>, B. M. au chlorure de calcium CaCl<sup>2</sup> à 110° pendant dix minutes pour chasser l'acide cyanhydrique dans le cas où celui-ci serait présent, addition de 2 gr. d'acide picrique sur le produit encore chaud pour défécation : abandon 10 à 15 heures, filtration, introduction dans l'appareil de CHELLE : la réaction au bleu de Prusse modifiée par CHELLE est négative, donc pas de sulfocyanates.

Nous avons vérifié le bon fonctionnement de notre appareil en ajoutant une solution titrée de sulfocyanate de potassium et en dosant le cyanure recueilli dans la potasse N/10 ; nous avons pris 5 cm<sup>3</sup> de sulfocyanate de potassium N/10 (9 gr. 70 de sel par litre), soit 48 mgr. 5 de sulfocyanate de potassium dans la prise d'essai ; nous avons fait passer un courant d'air privé d'anhydride carbonique dans les viscères additionnés de ce sulfocyanate de potassium et de mélange chromique. Nous avons ensuite opéré le dosage du cyanure de potassium formé dans la solution alcaline réceptrice : ce dosage cyanoargentimétrique nous a donné comme résultat : 13 milligrammes 2 exprimé en acide cyanhydrique, ce qui fait environ 47 milligrammes 3 en sulfocyanate de potassium. L'appareil n'était donc pas défectueux.

2° 30 gr. de matières sont additionnés de 0 gr. 03 de véronal préalablement dissout dans une petite quantité (2 cm<sup>3</sup>) de sang du foie mélangé de sérosités diverses. Ce mélange est abandonné à la putréfaction pendant 20 jours. Un traitement analogue au précédent donne, après cette période, un résultat absolument négatif : *donc pas de sulfocyanates.*

3° Expériences *in vivo*, faites avec un matériel qui réfute toute objection :

Dans la nuit du lundi 28 au mardi 29 mai 1934, X... s'empoisonne avec un véronalide. Il est prélevé le mardi soir, par sondage, 240 cm<sup>3</sup> d'urine, et par piqûre intraveineuse, 15 cm<sup>3</sup> de sang.

Le premier jour, sur 80 cm<sup>3</sup> d'urine est pratiquée l'extraction du barbiturique selon la technique PAGET-DESODT. On obtient de magnifiques cristaux qui, repris par une solution ammoniacale et mis en contact avec l'acide sulfurique SO<sup>4</sup>H<sup>2</sup>, se recristallisent en forme d'oursins (gardénal).

Le dosage pondéral nous donne cinq centigrammes pour 80 cm<sup>3</sup>, soit 0 gr. 15 pour l'urine totale prélevée.

Les réactions de PARRI, PARRI-DESODT, sont très nettement positives.

Le deuxième jour, sur 80 cm<sup>3</sup> d'urine, recherche de « l'acide cyanhydrique libre », puis de « l'acide cyanhydrique dissimulé », selon la technique CHELLE. Nous avons eu deux résultats négatifs.

Quinze jours plus tard, sur les derniers 80 cm<sup>3</sup> d'urine, une nouvelle recherche « d'acide cyanhydrique libre et dissimulé » n'a pas été plus heureuse : aucun résultat positif n'a été enregistré.

Quant aux 15 cm<sup>3</sup> de sang, vu la faible quantité mise à notre disposition, nous n'avons pu réaliser qu'une expérience : treize jours après la prise de sang, nous n'avons décelé aucune trace des acides cyanhydrique et sulfocyanique. C'est une expérience qui, bien qu'incomplète, n'en est pas moins concluante, car ce sang, vu les conditions du prélèvement et l'état du malade, renfermait sans nul doute des traces de barbiturique.

4° Enfin, le 27 novembre dernier, nous sommes allés à l'hôpital prélever du sang et de l'urine sur une personne ayant tenté de se suicider au gardénal et qui présentait un coma profond : seule, l'injection de strychnine la sort momentanément de sa torpeur, tous les réflexes sont abolis.

Nous recueillons, par sondage, 800<sup>cc</sup> d'urine.

250<sup>cc</sup> ont servi à l'extraction et au dosage du toxique : 0 gr. 08 dans la prise d'essai.

Le même jour, 250<sup>cc</sup> sont introduits dans l'appareil pour recherche et dosage, s'il y a lieu, de l'acide sulfocyanique SCNH : *résultat négatif*.

Vingt jours plus tard, même expérience avec résultat également *négatif*.

40 cm<sup>3</sup> de sang avaient été aussi prélevés sur le patient : deux expériences, portant chacune sur 20 cm<sup>3</sup> et à vingt jours d'intervalle, nous ont conduit à des *résultats négatifs*.

**Déductions.** — Il nous était donc permis de réfuter l'assertion de KOHN-ABREST. Cette thèse de transformation des barbituriques ayant pour aboutissement l'étape sulfocyanique ne semble nullement fondée, et nous pouvons redonner aux travaux de CHELLE toute la valeur spécifique dont ils se paraient il y a quelques années.

Cette transformation sulfocyanique permettait d'expliquer certains cas anormaux, notamment ceux où, dans une intoxication barbiturique, la mort survenait à la suite de l'ingestion de faibles doses de ces hypnotiques : on signale la mort d'une hystérique de 28 ans à la suite d'absorption de 2 à 3 grammes de véronal ; or, la dose léthale est de 6 à 11 grammes ; de nombreux cas rapportés par FRERICHs, KRESS, etc..., pourraient être cités également.

Tous ces cas analogues étaient expliqués par une désintégration de l'hypnotique en acide cyanhydrique CNH, dont l'action rapide se manifestait et dont on retrouvait ensuite des traces à l'état de sulfocyanate ; c'est une hypothèse pour le moins prématurée, et il est tout à fait logique de penser que ces cas particuliers nous sont offerts par des sujets présentant une déficience organique et principalement des lésions hépatiques ou rénales, c'est-à-dire un organisme incapable de phagocyter le toxique et de l'éliminer ou remplissant incomplètement et tardivement ces deux fonctions ;

on peut avoir affaire aussi à des sujets présentant des phénomènes aigus d'intolérance dus à un usage prolongé de cet hypnotique et se terminant par la mort.

Les barbituriques n'engendrent certainement pas d'acide cyanhydrique HCN et ils ne doivent pas être considérés comme des poisons proprement dits comparables à ceux qui figurent au tableau A, ni comme des stupéfiants du tableau B.

Ce sont des médicaments qui, absorbés à une dose voisine de la dose thérapeutique, peuvent être dangereux pour des individus atteints d'affections rénales ou hépatiques ou présentant une idiosyncrasie très prononcée vis-à-vis d'eux, et provoquer des accidents ; mais qui, normalement, ne sont toxiques qu'à des doses déjà élevées (1).

| HYPNOTIQUE | DOSE TOXIQUE | DOSE LÉTHALE |
|------------|--------------|--------------|
| —          | —            | —            |
| Véronal    | 3 à 5 gr.    | 6 à 11 gr.   |
| Dial       | 1 à 2 gr.    | 5 à 8 gr.    |
| Gardénal   | 0,60 à 1 gr. | 4 à 10 gr.   |

et nous n'envisageons aucun lien de parenté entre les véronalides et l'acide cyanhydrique HCN, type des poisons foudroyants.

**Hypothèses.** — Cependant, dans certains cas, serait-il inexplicable à la suite d'une intoxication par les barbituriques d'envisager la présence simultanée de sulfocyanates dans le sang ou les urines ou le liquide stomacal par exemple, en quantité anormale, naturellement bien supérieure à la teneur habituelle des sulfocyanates normaux ?

La présence simultanée de véronalides et de sulfocyanates peut fort bien se manifester, mais l'existence de ces sulfocyanates est due *indirectement* aux barbituriques. Il faut leur reconnaître un autre mode de formation et ne pas les considérer comme l'étape ultime de la désintégration de ces hypnotiques. Nous nous permettons de formuler une hypothèse qui ne semble nullement dénuée d'intérêt et à laquelle nous souhaitons d'être le centre d'orientation de nouvelles recherches.

Quelquefois, c'est précisément ce qui permettrait d'expliquer l'inconstance des résultats obtenus, un intoxiqué barbiturique présente de « l'œdème aigu du poumon » se caractérisant par une dyspnée intense, angoisse, toux continue quinteuse, *sécrétion salivaire abondante et rosée*, râles crépitants, obscurité respiratoire, augmentation de la matité, pouls rapide et petit, pâleurs et sueurs froides.

Cette exsudation rosée, provoquée par l'œdème du poumon, due à une brusque transsudation séro-sanguine intraalvéolaire, fut étudiée par Roger BEZANÇON et DE JONG (2) : c'est un liquide mousseux, de composition analogue à celle du plasma : elle est

---

(1) J. COUTIÈRE : *Thèse Doctorat Pharmacie Paris 1932.*

(2) H. NETTER : L'œdème aigu du poumon. *Gazette des Hôpitaux*, N° 2, 5 janvier 1935, p. 21.

très riche en albumine, ni mucine ni fibrine, urée normale ; nous aurions voulu reprendre l'étude de la composition de cet exsudat en centralisant nos recherches sur les quantités de sulfocyanates existant en lui. Malheureusement, bien qu'en relation suivie avec un interne des hôpitaux placé au service des intoxiqués, aucun cas d'œdème ne s'est offert et il ne nous a pas été possible de voir si la quantité de sulfocyanates existant dans cet exsudat correspondait à sa teneur normale dans le sang (1 milligr.) ou à des teneurs plus élevées, comme dans la salive par exemple (37 milligr. en moyenne).

Cet exsudat étant caractérisé par son abondance, 1/4 à 1/2 litre, n'aurait-ce pas été là alors une cause de la présence en quantité anormale des sulfocyanates ? Cette hypothèse nous fut suggérée par M. le Professeur DOURIS, et expliquerait peut-être en certains cas la présence simultanée et en quantités anormales des barbituriques et des sulfocyanates.

Ou encore, comme M. le Professeur PAGET l'a montré dans des publications récentes : « L'Adrénaline des Surrénales » (1), et où il attirait l'attention sur les composés biologiques momentanément masqués à leur réactif habituel, et libérés ensuite sous des influences très variées, pourrait-on raisonner d'une façon identique pour l'acide sulfocyanique, les barbituriques ou leurs dérivés de transformation facilitant la libération du composé dissimulé ?

### **La transformation chimique d'un Barbiturique en dérivé sulfocyané semble-t-elle aisée à réaliser ?**

La transformation d'un uréide à chaîne fermée, comme les hypnotiques envisagés en sulfocyanates, est très difficile à réaliser.

On passerait par l'intermédiaire d'un cyanure : celui-ci se transforme facilement en sulfocyanure *dans l'organisme*, comme l'a montré ESTÈVE (2), car :

1° En milieu aqueux, en présence de la quantité optima d'hydrogène sulfuré  $H^2S$ , la transformation ne s'effectue pas d'une manière appréciable.

2° Mais en présence de matières organiques comme le sang ou l'hémoglobine, ou de fer, en particulier à l'état métallique, la transformation très favorisée s'effectue facilement.

Mais le barbiturique lui-même peut-il donner aisément de l'acide cyanhydrique  $HCN$  ou le sel correspondant, même dans l'organisme ?

C'est une dégradation qui nous a semblé très difficile à effectuer au laboratoire. Nous ne la croyons pas réalisable dans l'organisme.

---

(1) PAGET Marcel : L'adrénaline des surrénales. *Thèse Lille* 1931, N° 2.

(2) ESTÈVE : Les agents de transformation de l'acide cyanhydrique en acide sulfocyanique. *Thèse Doctorat Pharmacie, Bordeaux* 1924.

Les barbituriques sont des uréides très stables, dont la désintégration totale exigerait un concours de facteurs que l'organisme est incapable de fournir.

Nous avons, en effet, repris des expériences effectuées, en 1912, par M. DOURIS (1) et A. WIRTH, et concernant l'action de l'acide nitrique et de l'azotate d'argent sur le tanin : nous avons obtenu un volumineux précipité ne disparaissant pas par une nouvelle addition d'acide azotique ni par une ébullition prolongée. Ce précipité se présente sous la forme de petits prismes allongés, légèrement colorés en jaune, et fut identifié par les deux auteurs précédents comme du cyanure d'argent ; donc, l'oxydation nitrique du tanin, en opérant sous certaines conditions de température et de concentration, engendre de l'acide cyanhydrique HCN, que l'on met en évidence très aisément en opérant en présence de nitrate d'argent  $\text{NO}^3\text{Ag}$ .

Ces résultats se trouvent d'ailleurs conformes à la production connue de l'acide cyanhydrique dans le cours d'oxydation des matières hydrocarbonées par l'acide azotique  $\text{NO}^3\text{H}$ . M. BERTHELOT en cite un cas formel dans la transformation de l'acétylure d'argent en cyanure d'argent par l'acide azotique ordinaire bouillant. M. BENRATH, également, signale la production d'acide cyanhydrique dans l'action de l'acide azotique dilué sur les acides aliphatiques à la lumière solaire, en présence de nitrate ferrique.

Parallèlement aux précédentes, nous en avons réalisé de semblables, mais en substituant au tanin un véronalide.

Dans un ballon de 500  $\text{cm}^3$  (l'ébullition étant assez tumultueuse, prendre toujours des récipients de volume élevé), nous avons mis successivement du nitrate d'argent  $\text{NO}^3\text{Ag}$ , puis, après sa dissolution, du véronal, de l'acide azotique et de l'eau ; nous avons opéré sous les concentrations suivantes :  $\text{NO}^3\text{Ag}$ , 1 gr. Véronal, 1 gr.  $\text{NO}^3\text{H}$  conc. à 40° B, 10  $\text{cm}^3$ . Eau Q. S pour 100  $\text{cm}^3$ .

Nous obtenions donc une solution nitrique de nitrate d'argent tenant en suspension le barbiturique insoluble à froid. Le mélange ainsi obtenu est porté à l'ébullition, que nous maintenons 5 minutes environ ; le mélange s'éclaircit peu à peu et c'est un liquide tout à fait limpide que nous abandonnons au refroidissement. Nous avons réalisé, d'ailleurs, de nombreuses expériences en faisant varier les concentrations et la vitesse de refroidissement : dans tous les cas, nous avons obtenu, après 12 heures, un dépôt de cristaux se présentant soit sous forme de longues aiguilles cristallines, soit sous forme beaucoup plus dense en prismes trapus.

Nous avons opéré l'analyse chimique de ces cristaux, après les avoir soigneusement lavés à l'eau distillée pour éliminer toute trace de nitrate d'argent en excès (les eaux de lavage ne doivent pas troubler par l'acide chlorhydrique).

Pour rechercher l'acide cyanhydrique, nous avons traité le précipité cristallin obtenu par le sulfure d'ammonium polysulfuré  $\text{S} (\text{NH}_4)_2\text{S}$  : aucun précipité noir ; le sulfure d'argent étant inso-

---

(1) R. DOURIS et A. WIRTH : Action de l'acide nitrique et du nitrate d'argent sur le tanin. *Bull. Sc. Pharmacol.*, N° 7, Juillet 1912, XIX.

luble dans le sulfure d'ammonium, il n'y avait donc *pas d'argent* ; nous avons ensuite chauffé jusqu'à volatilisation complète du sulfhydrate en excès et repris le résidu par l'eau acidulée par l'acide chlorhydrique. (Cet acide chlorhydrique est nécessaire, car il décompose le sulfure d'ammonium, lequel donnerait, avec le perchlorure de fer, du sulfure de fer noir qui masquerait la coloration du sulfocyanate ferrique). Nous filtrons et ajoutons une goutte de perchlorure de fer  $\text{Fe}^2\text{Cl}^6$  : pas de coloration rouge caractéristique du sulfocyanate ferrique, le *produit n'était donc pas du cyanure*.

La réaction du bleu de Prusse s'est également révélée négative.

Soumis à l'action du chalumeau dans un creuset, ces cristaux fondent, puis s'évaporent, sans laisser de résidu métallique, et il faut chauffer très fort ; or, le cyanure d'argent  $\text{CNAg}$  ne fond pas, mais se décompose en donnant un dégagement de cyanogène et un résidu argentique.

Le produit cristallisé ainsi obtenu dans nos expériences ne renfermait donc ni argent, ni cyanure.

Nous avons cru un moment, devant l'absence d'anion cyanhydrique, que le produit obtenu était du véronal argentique, signalé par VAN ITALLIE (1) ; l'absence d'argent dans le précipité devait annihiler nos préjugés ; d'ailleurs, le véronalargent signalé par VAN ITALLIE en 1919, et obtenu par action du nitrate d'argent ammoniacal sur une solution sodique de véronal, se présentait en mâcles clinorhombiques très biréfringents bien différents des cristaux obtenus dans nos expériences.

Nous avons réalisé alors de nouvelles expériences en supprimant le nitrate d'argent  $\text{NO}^3\text{Ag}$  : les résultats furent identiques aux précédents, nous avons obtenu des cristaux analogues, le nitrate d'argent n'avait donc nullement coopéré à la réaction.

Ces cristaux nous donnèrent, au bloc de MAQUENNE, un point de fusion de  $180-190^\circ$  ; mis en solution alcoolique et traités par une goutte de solution de nitrate de cobalt  $(\text{NO}^3)^*\text{Co}$  à 10 %, puis d'ammoniaque au 1/10, nous avons obtenu une magnifique coloration mauve ; la réaction PARRI-DESODT s'est montrée également positive avec une belle coloration rouge groseille.

Le produit ainsi formé était donc le véronal lui-même, inattaqué par l'acide azotique  $\text{NO}^3\text{H}$  et se séparant par refroidissement de son solvant sous une autre forme cristalline.

Cette résistance à l'action brutale de l'acide nitrique nous montre donc que les véronalides sont des composés très stables ; leurs formes très variables de cristallisation augmentent la difficulté de leur étude et montrent la nécessité, à cause de leur inconstance, d'adjoindre toujours à une réaction microcristalline des réactions chimiques avant de poser quelque conclusion.

Le véronal est un uréide très stable, et c'est un caractère qui est applicable à tous les autres dérivés de la série barbiturique : leur transformation, au laboratoire, en cyanure, ne semble réali-

---

(1) VAN ITALLIE et VAN DER WEEN : Réactions chimiques sur véronal, luminal et propional. *Journal Pharm. et Chimie* 191920, p. 337.

sable que par une action très brutale, en faisant agir du sodium Na ou du potassium K métalliques à température assez élevée.

Nous ne croyons pas un milieu comme l'organisme, quoique riche en catalyseurs de toutes sortes, capable d'opérer cette transformation d'un véronal en cyanure. Le mécanisme en resterait mystérieux, et pourquoi ne mettrait-on pas en concurrence une autre thèse envisageant la combinaison des barbituriques avec les sulfocyanates normaux ou engendrés et aboutissant à la formation d'acide sulfocyanobarbiturique : loin d'en engendrer, ils les capteraient et expliqueraient peut-être, par une dissociation ultérieure sous l'influence d'agents indéterminés, la présence simultanée des dérivés sulfocyanés et de ces uréides hypnotiques, cela dans le sang et l'urine en particulier.

Ce serait une thèse difficilement explicable, car l'acide sulfo-

cyanobarbiturique 
$$\begin{array}{c} \text{NH}-\text{CO} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CO} \quad \text{C} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{NH}-\text{CO} \quad \text{SCN} \end{array}$$
 n'est qu'un produit de

laboratoire : il se forme à l'état de sel de potassium ou de sel d'ammonium par l'action de l'acide dibromobarbiturique en solution alcoolique sur le sulfocyanate correspondant. La réaction se fait à froid : le produit, insoluble dans l'alcool, est purifié par cristallisation dans l'eau bouillante. Les sels de potassium et d'ammonium ainsi préparés se présentent en lamelles orthorhombiques incolores.

Lorsqu'on traite un des sels précédents par l'acide chlorhydrique concentré, il se fait un précipité cristallin se décomposant lentement par l'eau froide, rapidement par l'eau bouillante, avec formation d'acide cyanhydrique, d'acide sulfocyanique, d'acide sulfodialurique, et d'un corps insoluble dans les acides et les alcalis.

Cette hypothèse doit-elle être rejetée sans examen, puisque l'on a attribué quelque valeur à la thèse de transformation directe des véronalides en cyanure ? Non, car elles nous semblent pratiquement aussi irréalisables l'une que l'autre dans l'organisme.

*Résultats obtenus.* — Nos expériences ne nous permettent donc pas de voir, en la présence simultanée des barbituriques et des sulfocyanates, une relation directe : les véronalides n'engendrent pas de composés sulfocyanés : les essais négatifs constants que nous avons obtenus et qui confirment en tous points les résultats obtenus par Mlle PLESSIS, après trois mois de travaux, possèdent une valeur probatoire.

S'il est délicat de trancher le problème du mécanisme de la transformation des barbituriques au cours de l'action cadavérique, nous nous refusons à admettre le stade sulfocyanique comme étape ultime de leur désintégration.

Nous allons montrer, d'ailleurs, dans l'étude clinique qui suit, que, *pratiquement*, un expert toxicologue consciencieux ne peut confondre intoxication cyanhydrique et barbiturisme, la science médico-légale étant basée sur une association judicieuse de chimie pure et de symptomatologie clinique.

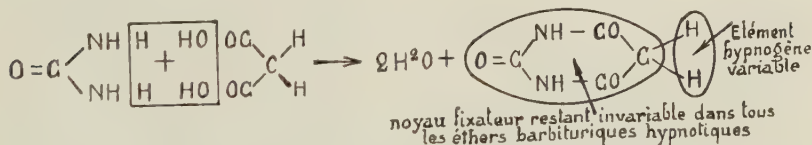
## CHAPITRE VIII

### Les principaux véronalides, leur mode d'action, le barbiturisme par opposition à l'intoxication cyanhydrique

Nous avons jugé nécessaire d'ajouter au chapitre précédent, qui fut surtout une œuvre de négation, une documentation portant sur l'étude clinique des intoxications cyanhydrique et barbiturique : ce sont des études présentant, en effet, une grande importance, car elles sont un auxiliaire précieux de l'expert dans l'énoncé de ses conclusions et permettent d'éviter bien des erreurs judiciaires lorsqu'on les allie aux résultats fournis par la chimie pure.

LES PRINCIPAUX BARBITURIQUES. — L'urée  $\text{O}=\text{C} \begin{matrix} \text{NH}^2 \\ \text{NH}^2 \end{matrix}$ , comme

l'acide carbamique, est parfaitement dépourvue d'action hypnotique : c'est un corps intéressant, non seulement au point de vue physiologique, puisqu'il représente un corps synthétisé par l'organisme dans sa défense contre les composés ammoniacaux, mais encore parce que, du point de vue chimique, il est susceptible de réagir sur certains composés, tels que l'acide malonique, en donnant l'acide barbiturique ou malonylurée, qui sera la charpente de toute une nouvelle série d'hypnagogues d'autant plus actifs qu'ils seront plus substitués.



Le corps ainsi obtenu est l'acide *barbiturique*, tout à fait dénué de propriétés hypnotiques, mais possédant 2 hydrogènes labiles pouvant être remplacés par des radicaux alkylés ou arylés.

Les principaux utilisés à ce jour sont :

Véronal ou Barbital ou Acide *Diethyl* barbiturique.  
 Proponal ou Acide *Dipropyl* barbiturique.  
 Rutonal ou Acide *Méthylphényl* barbiturique.  
 Gardénal ou Acide *Phényléthyl* barbiturique.  
 Amytal ou Acide *Isoamyléthyl* barbiturique.  
 Dial ou Acide *Diallyl* barbiturique.  
 Numal ou Acide *Allylisopropyl* barbiturique.  
 Sandoptal ou Acide *Isobutylallyl* barbiturique.  
 Phanodorme ou Acide *Cyclohexenyl* barbiturique.  
 Diogénal ou Acide *Dibromopropyldiéthyl* barbiturique.  
 Noctal ou Acide *Bromopropenylisopropyl* barbiturique.

Pernocton ou Acide *Bromopropenylbutyl* bärbiturique.

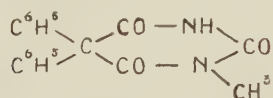
Allonal = Numal + 2 Pyramidon.

Somnifène = P. E. Véronal et Soménal solubilisés par la diéthylamine.

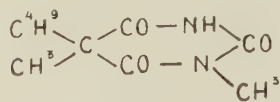
*Véramon* = préparation composée d'une molécule de pyramidon et d'une molécule d'un corps qui résulte de la combinaison équimoléculaire de pyramidon et de véronal ; à la microsublimation, ce produit donne deux sortes de cristaux : l'une formée par le pyramidon fond à 108°, l'autre (la combinaison moléculaire) fond à 116°.

*Prominal* (1) = dérivé N méthylé du gardénal : antiépileptique.

*Evipan* (1) = dérivé N méthylé d'un barbiturique très voisin du phanodorme, et qui possède l'heureuse propriété de faire apparaître le sommeil sans en augmenter la durée.



PROMINAL



EVIPAN

COMMENT AGISSENT CES HYPNOTIQUES ? — A l'inverse de la chloralose, qui agit initialement sur le cœur, ces hypnotiques se porteraient d'abord sur le pédoncule cérébral en paralysant les voies corticales. En réalité, la question n'est pas élucidée, les études chimiques sur le mécanisme de la narcose provoquée par ces hypnotiques n'ayant pas donné les résultats attendus. En vue d'étudier la localisation histochimique de ces hypnotiques, les auteurs s'efforcèrent d'obtenir des dérivés colorés, mais encore hypnotiques, du gardénal. Ils ont préparé les quatre premiers dérivés par diazotation de l'aminogardénal en présence du naphthol B, résorcine, acide salicylique, et tyrosine, mais les composés n'étaient plus hypnotiques.

Leurs propriétés pharmacodynamiques sont, en effet, dues à un phénomène physique (MEYER et OVERTON) (2), le coefficient de partage huile-eau, qui a pour base leur grande solubilité dans les lipoides. On confirme, pour 15 dérivés barbituriques, le parallélisme entre les propriétés hypnotiques et le coefficient de MEYER.

(3) La plupart des auteurs admettent que la fixation se fait surtout, et en abondance, dans le cerveau et dans la moelle ; beaucoup plus faible dans le sang et dans la rate, elle serait presque nulle dans le foie et les reins ; ainsi FREDET et FABRE trouvent-ils que les barbituriques se fixent électivement sur les centres nerveux et exercent une faible action sur le foie.

Au contraire, d'après les travaux de KOHN-ABREST, la localisation serait prédominante dans le foie et non dans le cerveau. Il est

(1) *Journal de Ph. et Ch.*, 1<sup>er</sup> septembre 1934, p. 403.

(2) OVERTON : *Studien über die Narcose* 1901.

(3) C. FLANDIN, F. JOLY et J. BERNARD : L'intoxication par les somnifères (intoxication barbit). G. Doin, éditeur.

possible que les doses faibles se fixent électivement sur le foie, tandis que les doses fortes, surtout si elles sont introduites directement dans le sang circulant, se fixent avant tout sur le système nerveux.

Des thèses contradictoires ont été également émises au sujet de l'accumulation (1) de ces produits dans l'organisme, mais nous ne nous attarderons pas sur des thèses plus ou moins fondées et nous allons étudier de suite l'intoxication par les dérivés de la malonylurée.

LE BARBITURISME AIGU. — A doses modérées, les barbituriques donnent un sommeil presque semblable au sommeil normal, mais à doses excessives, ils provoquent une intoxication connue sous le nom de *barbiturisme aigu*.

La fréquence des intoxications par les barbituriques tient à la vogue qu'ont connu ces uréides, surtout depuis la guerre. Ils sont d'un maniement facile, procurent souvent un sommeil satisfaisant, et nombreux sont les malades à qui ils furent prescrits une fois et qui, de leur propre chef, en continuent indéfiniment l'usage.

ACHARD estimait que cette intoxication est toujours le fait du malade lui-même et, pratiquement, il ne faut compter qu'avec l'intoxication volontaire, la tentative de suicide étant bien plus fréquente que l'empoisonnement accidentel ou criminel surtout. Comme exception, nous citerons pour ce dernier cas une affaire récente, l'affaire N...

Il faut des doses très importantes pour que s'installe d'emblée « le coma barbiturique ». Il est généralement précédé de nausées, vomissements; le malade titube plus ou moins, accuse des vertiges, paraît ébrié; il éprouve une torpeur croissante et le sommeil s'établit, marquant le début du coma, qui met ainsi 20 à 30 minutes à apparaître après l'ingestion du barbiturique.

Parfois, le coma est assez léger, le système nerveux étant peu imprégné, mais le plus souvent c'est un coma profond: malade étendu, membres absolument inertes en résolution musculaire complète. Parfois, l'intensité de cette hypotonie est telle qu'elle permet de plier complètement le tronc au point de mettre la tête entre les jambes. Perceptions sensibles et sensorielles disparues, réflexes tendineux abolis, alternatives de myosis et mydriase de la pupille; réaction pupillaire à la lumière paresseuse ou supprimée, ainsi que le réflexe cornéen.

Sphincters touchés. Respiration lente profonde. Amplitude du pouls diminuée avec une légère tachycardie. Troubles vasomoteurs consistant en un aspect congestif de la face avec sueurs profuses et *hypersécrétion salivaire*.

Abaissement assez marqué de la température avec élévation à la fin du premier jour. Généralement, au deuxième jour la température normale ou abaissée monte brutalement à 39-40°; cette

---

(1) PAGET et DESODT : *Journ. Ph. et Ch.* (8<sup>e</sup> S.), t. 18, p. 210, et FLEURY et GUINNEBAULT : *C. R. Soc. Biol.*, t. 93, p. 508; 1925. M. DELÉPINE : Elimination des dérivés de la malonyburée : *C. R. Soc. Chirurgie*, p. 798; 1924.

hyperthermie barbiturique dure deux ou trois jours, s'atténuant au fur et à mesure que l'intoxiqué sort de son coma. Déficience de toutes les fonctions de la cellule hépatique et des reins.

Le « Carus barbiturique » est un coma profond avec disparition complète des fonctions intellectuelles motrices et sensitives. Pouls petit, fréquent, difficilement perceptible, respiration stertoreuse, myosis, hyperthermie. Il faut insister sur la très grande fréquence des complications pulmonaires (*Œdème aigu du poumon*), comme nous l'avons montré dans le chapitre précédent.

Les symptômes du barbiturisme aigu sont donc bien déterminés, ce qui rend impossible la confusion de cette intoxication avec aucune autre. De plus, il sera toujours possible d'extraire l'hypnotique, par application de la méthode PAGET et DESODT, au sang et à l'urine, et d'avoir ainsi confirmation de ce que la symptomatologie laissait supposer.

Cette extraction du poison dans l'urine ou le sang est toujours possible : en effet, il y a élimination indiscutable des dérivés barbituriques par les urines, *élimination précoce mais non immédiate*, ne commençant que dix heures environ après l'absorption, *élimination non en totalité*, 40 à 50 % pour les doses fortes, 90 % pour les doses faibles. On pourrait également les déceler dans vomissements, contenu gastrique, contenu intestinal, sang, liquide céphalo-rachidien, mais, *hormis le sang*, les résultats sont trop inconstants pour avoir une valeur pratique.

Donc, l'identification indéniable du toxique par les réactions microchimiques ou par les réactions PARRI et PARRI-DESODT permettra :

1° D'écarter toute idée d'intoxication oxycarbonée, car souvent le sang veineux est rouge vif rutilant ; à l'autopsie, on remarque fréquemment une coloration anormale du cadavre, coloration rose en même temps que des lividités paradoxales, en position déclive, roses également. Cette coloration rose, le plus souvent superficielle, n'atteint pas les téguments, mais peut se généraliser et atteindre les muscles profonds et les viscères, ce qui pouvait en effet faire penser à une intoxication par l'oxyde de carbone CO.

2° D'écarter toute idée d'intoxication cyanhydrique : l'aspect analogue du cadavre que peut donner l'acide cyanhydrique fait naître un doute que la chimie résoudra rapidement ; les symptômes sont d'ailleurs bien différents, comme nous le montrerons un peu plus loin, et la caractérisation de l'acide sulfocyanique SCN<sup>H</sup> aura toute la valeur spécifique, compte tenu des doses trouvées, qu'on lui prêtait jusqu'en 1930. Jamais nous n'avons vu un barbiturique, dans nos expériences, conduire à l'étape sulfocyanique.

3° D'appliquer immédiatement le traitement, c'est-à-dire la thérapeutique par la strychnine en injections à hautes doses, ou encore l'emploi de coramine, alcool intraveineux, picrotoxine, physostigmine, éphédrine, insuline, traitement dont la base est l'antagonisme physiologique, qui donne souvent d'heureux résultats, mais avec lequel on s'expose à des accidents graves en accumulant deux effets toxiques.

L'INTOXICATION CYANHYDRIQUE. — Elle ne soutient aucune comparaison avec la précédente si la victime a absorbé une forte dose d'acide cyanhydrique : la mort est très rapide, 20 à 30 minutes et même moins ; cette action foudroyante, un véronalide ne nous la donnera jamais.

Mais si la dose est faible, les accidents se produisent avec plus de lenteur : le facteur fondamental qui conditionne la toxicité de l'acide cyanhydrique et des cyanures est, selon HUG, la vitesse d'absorption, et l'intoxication se produit lorsque la relation entre la vitesse d'absorption et la capacité normale de désintoxication dépasse une certaine valeur. L'on remarque alors des nausées, de l'oppression, des vertiges et une grande faiblesse musculaire, puis convulsions, dilatation de la pupille, ralentissement de la circulation et de la respiration, la mort survient relativement rapidement.

Comme l'a montré BARTHE (1), il faut noter, dans un empoisonnement lent par l'acide cyanhydrique :

1° Un stade dyspnéique avec constriction de la gorge, angoisse, nausées, vertiges.

2° Un stade convulsif : le malade tombe, peau froide, sueurs, pupilles dilatées, globes oculaires ressortis, pouls accéléré, convulsions.

3° Un stade asphyxique : respiration suspendue de temps en temps, pouls lent irrégulier, face cyanosée, hypothermie, coma.

Si la victime a pu être observée avant sa mort, il sera alors très facile de voir quelle intoxication est en jeu ; dans le cas contraire, l'examen du cadavre seul ne pourra guère permettre de les différencier, les lésions causées par l'une et par l'autre ne présentant pas de signes suffisamment caractéristiques : congestion des divers organes, foie, rate, reins, poumons, cerveau, sang liquide et très rouge. Il est recommandé de noter la « réaction alcaline » du contenu stomacal ( $\text{CO}^3\text{K}^2$ ) au cas où l'empoisonnement aurait eu lieu par ingestion d'un cyanure (et non de vapeurs cyanhydriques), ce qui pourrait donner une indication précieuse.

L'identification d'un barbiturique dans le sang ou l'urine, celle de « l'acide cyanhydrique *dissimulé* » dans les viscères ou le sang à une dose éliminant par elle-même toute cause d'erreur (sulfo-cyanates normaux ou d'origine alimentaire ou thérapeutique), permettra d'émettre une conclusion certaine à l'abri de toute objection.

---

(1) BARTHE : *Toxicologie chimique*, p. 335

## CONCLUSIONS GÉNÉRALES

---

Après avoir exposé tout ce qui concerne la production des sulfocyanates dans l'organisme vivant et les viscères, nous avons consacré un chapitre spécial à l'étude de la toxicité des sulfocyanates : nous avons conclu à une très faible toxicité de tous les composés de la série, à l'exception du sel mercurique.

Nous avons ensuite exposé quelques généralités sur les dérivés sulfocyanés : formules chimiques développées de l'acide sulfocyanique, principales propriétés physiques et chimiques de l'acide sulfocyanique et de ses sels, quelques réactions microchimiques aboutissant à l'identification du cobalt et de la strychnine.

Puis nous nous sommes occupés des conditions de formation du sulfocyanate ferrique et nous en avons déduit qu'il fallait *éviter, en toxicologie*, tout dosage colorimétrique des sulfocyanates. La coloration rouge du sulfocyanate ferrique se trouvant altérée par un certain nombre de composés chimiques, le dosage des sulfocyanates doit se faire par simple application de la méthode de CHELLE, à l'état de cyanures, et application des équivalents pour la détermination des résultats. En conséquence, nous avons exposé une méthode très précise d'identification et de dosage des dérivés sulfocyanés *dans le sang*.

Nous avons étudié ensuite l'action des sulfocyanates sur les alcaloïdes, et exposé les principales propriétés du sulfocyanate de strychnine et du sulfocyanate de quinine, les deux seuls sulfocyanates d'alcaloïdes que nous avons pu obtenir.

Puis nous nous sommes occupés de la recherche des dérivés sulfocyanés dans les viscères. Nous avons exposé deux méthodes personnelles, très précises et très sensibles, permettant de retrouver les sulfocyanates au cours de la marche habituelle du tableau général établi par M. le Professeur DOURIS, lors même de la recherche des poisons organiques (Alcaloïdes-Glucosides-Hypnotiques).

Enfin, nous avons voulu vérifier si les hypnotiques dérivés de la malonylurée étaient susceptibles d'engendrer, *post mortem*, dans l'organisme, des sulfocyanates pouvant faire supposer, dans certains cas, une intoxication cyanhydrique.

a) Nous avons reconnu l'impossibilité d'obtenir, *in vitro*, de l'acide cyanhydrique aux dépens des barbituriques, même en employant l'oxydation nitrique.

Il faut avoir recours à la fusion avec des métaux alcalins, processus que l'on ne peut rencontrer dans l'organisme.

b) En soumettant des viscères ou du sang additionnés de barbituriques à la putréfaction, nous n'avons jamais pu constater la formation de sulfocyanates : ces résultats négatifs confirmaient en tous points ceux obtenus sur le même sujet par Mlle PLESSIS, après trois mois d'expériences.

c) En faisant subir la même technique opératoire à du sang et de l'urine prélevés sur des intoxiqués barbituriques, *en période comateuse*, la recherche des sulfocyanates s'est avérée également négative.

Les barbituriques n'engendrent pas, *post mortem*, sous l'action de la putréfaction, des dérivés sulfocyanés : c'est là un résultat indéniable, et si nous reconnaissons en certains la possibilité de la présence simultanée, en quantités anormales, des barbituriques et des dérivés sulfocyanés, nous ne voyons en elle qu'une relation indirecte dont nous n'avons malheureusement pu élaborer les origines que d'une façon très hypothétique. Nous espérons que de prochains travaux viendront éclaircir ce point encore trop obscur de la toxicologie. D'ores et déjà, l'on doit redonner à la méthode de CHELLE toute la spécificité dont elle se parait jusqu'en 1930.

d) L'étude clinique qui a suivi notre exposé chimique nous a montré la symptomatologie très différente des intoxications barbiturique et cyanhydrique et, pratiquement, l'erreur judiciaire n'est pas à redouter. Toute intoxication barbiturique étant le fait d'une ingestion massive, le toxicologue disposera toujours d'échantillons à concentration initialement élevée. Les dérivés de la malonylurée résistent bien à l'action désintégrante de la putréfaction, il sera toujours très facile de les mettre en évidence dans un cas de barbiturisme.

Quant à la présence des sulfocyanates, la méthode de CHELLE, par son dosage précis et sa sensibilité, permettra, avec l'appui des commémoratifs, d'en donner leur origine sans objection possible :

*Produits normaux de l'organisme, intoxication cyanhydrique, intoxication par les sulfocyanates eux-mêmes, MAIS JAMAIS INTOXICATION BARBITURIQUE.*

Les véronalides n'engendrent par *directement* de sulfocyanates dans l'organisme, sous l'action désintégrante de la putréfaction.

Vu et bon à imprimer :  
Nancy, le 28 Avril 1936.

*Le Doyen,*

PASTUREAU.

Vu et permis d'imprimer :

Nancy, le 30 Avril 1930.

*Le Recteur de l'Académie,*

*Président du Conseil de l'Université,*

BRUNTZ.



